

université d'Amiens - Faculté de Médecine

ANNEE 1974

N°

N° 23

GROSSESSES APRES INDUCTION

DE L'OVULATION

(A PROPOS DE 36 CAS)

THESE

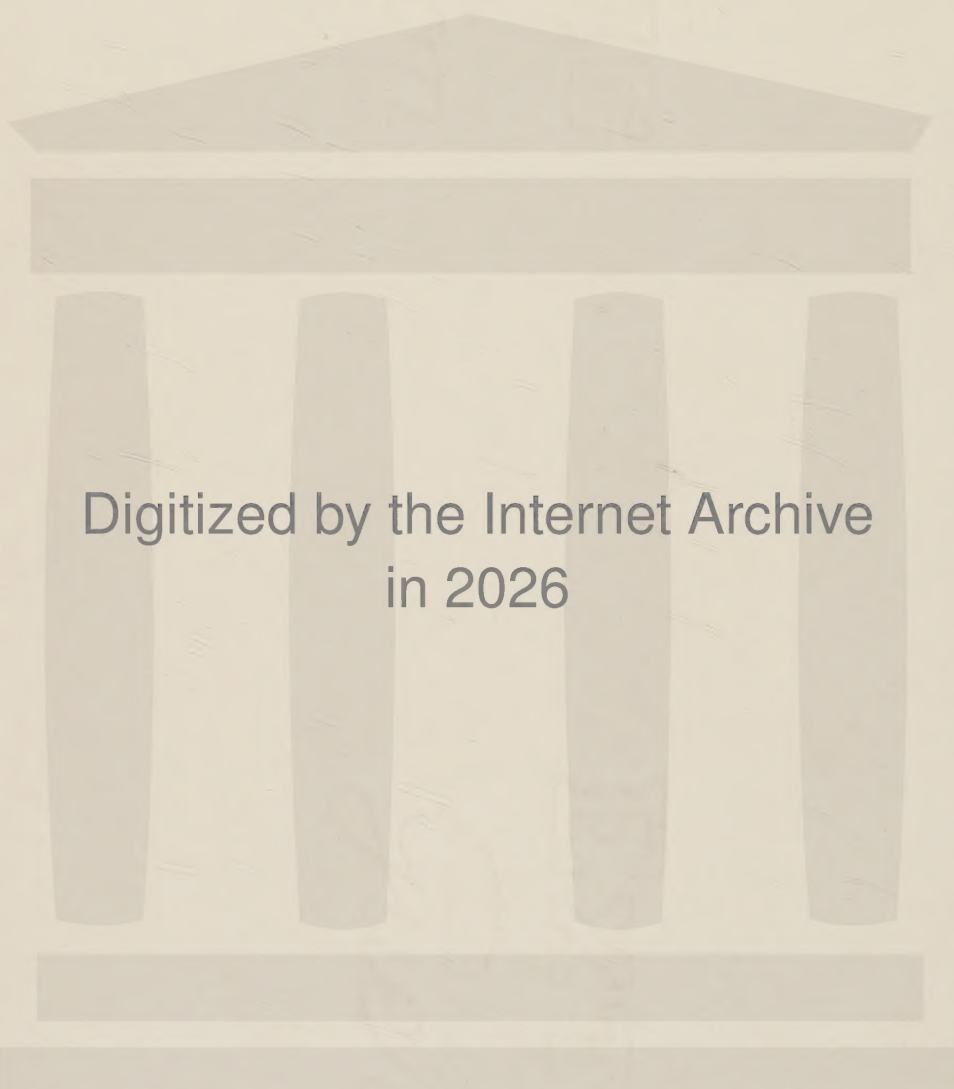
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 26 JUIN 1974

PAR

Jack SOUDET

Président du Jury : Monsieur Le Professeur VITSE
Juges : Monsieur le Professeur DESMET
: Madame le Professeur VENDRELY
: Monsieur le Professeur BOULANGER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551525_0004

niversité d'Amiens - Faculté de Médecine

ANNEE 1974

N°

GROSSESSES APRES INDUCTION

DE L'OVULATION

(A PROPOS DE 36 CAS)

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 26 JUIN 1974

PAR

Jack SOUDET

Président du Jury : Monsieur Le Professeur VITSE
Juges : Monsieur le Professeur DESMET
: Madame le Professeur VENDRELY
: Monsieur le Professeur BOULANGER

N°

1974

GROSSESSES APRES INDUCTION

DE L'OVULATION

(A PROPOS DE 36 CAS)



THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 26 JUIN 1974

PAR

JACK SOUBET

Président du Jury : Monsieur Le Professeur VITSE
Juges : Monsieur Le Professeur DESMET
: Madame Le Professeur VANDERLY
: Monsieur Le Professeur BOULANGER

En hommage à mon père,

Le sacrifice de sa vie restera
pour moi le plus bel exemple de
dévouement au service des autres.

A ma femme et à mon fils,

A ma mère,

A mon frère,

A mes beaux-parents,

Et à toute ma famille.

Comme gage de mon affection
et de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Le Docteur J. DEZOTEUX

qui fut pour moi un guide bienveillant
et un exemple.

A Monsieur Le Docteur B. VIGNAULT et Madame

qu'ils trouvent dans cette dédicace
l'expression de mon amitié sincère.

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur M. VITSE

Professeur de Clinique Obstétricale
et Gynécologique.

Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux.
Chef de Service

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'hommage
respectueux de notre profonde grati-
tude pour tout l'enseignement que
nous lui devons.

A Monsieur Le Professeur G. DESMET

Maître de Conférence Agrégé
Biologiste des Hôpitaux.

Nous avons été sensible à
l'accueil qu'il nous a réservé.
Qu'il soit assuré de notre
gratitude et de notre profond
respect.

A Madame Le Professeur C. VENDRELY

Maître de Conférence Agrégé
Biologiste des Hôpitaux.

Nous vous remercions de
l'intérêt que vous apportez
à notre travail en acceptant
de le juger.

A Monsieur Le Professeur J.C. BOULANGER

Maître de Conférence Agrégé
d'Obstétrique et de Gynécologie.
Accoucheur des Hôpitaux.

Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse, nous a guidé
dans la préparation de ce
travail, en a permis la réalisation,
et qui n'a cessé de
nous prodiguer ses conseils
éclairés et bienveillants.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre profonde
reconnaissance et notre admiration.

A nos maîtres dans les Hôpitaux.

- I N T R O D U C T I O N -

Depuis longtemps les gynécologues se sont acharnés à provoquer l'ovulation, avant même de connaître sa physiologie, par des moyens plus ou moins empiriques. Cette période d'induction "physique" de l'ovulation, rappelée au début de ce travail, a laissé la place à ce que nous pouvons appeler la période médicamenteuse de l'ovulation.

Chez les 106 femmes venues consulter pour une stérilité d'origine ovarienne ou abortums à répétition, nous avons eu recours aux thérapeutiques modernes d'induction de l'ovulation.

Après avoir exposé l'embryogénèse et l'histologie de l'ovaire, nous essaierons de faire le point sur les acquisitions actuelles dans le domaine de la physiologie ovarienne et de sa régulation hypothalamo-hypophysaire. Ensuite, nous envisagerons les différents troubles de l'ovulation et les moyens de les mettre en évidence. Nous pourrons alors aborder les différentes thérapeutiques de l'induction chimique de l'ovulation avec leurs avantages et leurs inconvénients propres.

Notre travail se poursuivra par l'étude analytique des résultats obtenus avec les inducteurs de l'ovulation, en insistant plus particulièrement sur la grossesse dans son déroulement, l'accouchement, le pronostic maternel et foetal. Nous terminerons notre étude par une discussion nous permettant de comparer nos résultats à ceux de la littérature.

- R A P P E L H I S T O R I Q U E -

Vouloir induire l'ovulation, n'est pas une préoccupation nouvelle car les stérilités "hormonales" sont connues de longue date. A la fin du siècle dernier, avant l'ère moderne de l'induction médicamenteuse de l'ovulation, les procédés employés étaient plus ou moins empiriques. Les auteurs connaissaient surtout l'ovaire et très peu l'hypophyse. Leur but était d'exciter l'ovaire par différents moyens que nous pouvons regrouper en trois classes.

1) Les méthodes radiothérapiques

Cette idée revient à VAN DE VELDE qui l'utilisa en 1912, THALLER et HOLLAUER en Europe, ISRAEL aux U.S.A. expérimentèrent également cette méthode. Elle consistait en trois séances de 50 à 75 rads sur chaque ovaire. Les résultats étaient bons (de 24 % pour PULSFORD à 40 % pour KAPLAN). Mais Hiroshima sonna le glas de la radiothérapie et dès 1956, le danger génétique des radiations ionisantes était soulevé.

2) Les méthodes chirurgicales

Nous ne ferons que citer les balbutiements tels le curetage ovarien de DELLEPIANE, l'extroversion ovarienne de BAILEZ, la décortication de REYCRAFT, pour nous attacher essentiellement à la résection cunéiforme des ovaires.

WALDO en 1895, WALTHER en 1905 innovent cette technique. STEIN, en voulant obtenir une biopsie ovarienne, démontre l'intérêt thérapeutique de la résection.

La technique requiert une résection des deux tiers de l'ovaire. Les indications sont représentées essentiellement par le syndrome de STEIN-LEVENTHAL, mais aussi l'ovarite scléro-kystique.

Plus récemment, THOYER - ROZAT en 1964, MINZ et PALMER en 1967, signalent l'effet thérapeutique de la biopsie ovarienne per-coelioscopique avec 20 % de grossesses et attendent six mois avant de faire une résection.

Bien que la résection cunéiforme des ovaires soit toujours employée, elle laisse de plus en plus la place au traitement médicamenteux de la stérilité ovarienne, quelque soit l'étiologie.

3) Les traitements gynécologiques réflexes

Ces traitements avaient été proposés à la suite de la constatation d'une grossesse, après hystérométrie, insufflation ou hystéro-salpingographie. Aussi, SEGOND avait-il proposé la dilatation cervicale suivie de curetage ; pour GUEGON c'est le prélèvement endocervical de mucus qui aurait une heureuse influence. Enfin, Mme ROUANE - CREPEAUX en 1969, aurait obtenu 21 grossesses sur 29 cas de stérilité, par électro-stimulation du col utérin.

Actuellement ces méthodes, en dehors de la chirurgie qui conserve des indications, font partie de l'histoire.

- EMBRYOGENESE ET HISTOLOGIE DE L'OVAIRE -

I - EMBRYOGENESE

Il reste classique de distinguer sur le plan embryologique, deux périodes majeures dans le développement des glandes génitales. La première, ou stade de gonade indifférenciée, s'étend jusqu'à la septième semaine de l'embryogénèse. La seconde, ou phase de différenciation sexuelle : à ce moment, l'évolution génitale emprunte des voies distinctes, transformant la gonade en testicule dans le sexe masculin, et en ovaire dans le sexe féminin.

A) Stade de la gonade indifférenciée

Le système génital et le système urinaire, dans leur quasi-totalité sont issus du corps de Wolff qui naît lui-même aux dépens de l'ébauche mésodermique primitive. Après atrophie du pronéphros, le mésonéphros fait saillie dans la cavité coelomique. L'ébauche primitive des glandes sexuelles, apparaîtrait chez l'embryon de 7 à 8 mm, sur la face médio-ventrale de ce mésonéphros. Cette crête génitale, d'origine mésodermique primitive, apparaît comme un soulèvement allongé, faisant saillie dans la cavité coelomique. Elle est constituée de cellules mésenchymateuses recouvertes par l'épithélium coelomique qui s'est pluristratifié et devient ainsi l'épithélium germinatif. A ce stade, l'ébauche génitale serait formée de deux constituants : l'épithélium coelomique ou germinatif et les cellules mésenchymateuses sous-jacentes.

Les gonocytes primordiaux deviennent discernables vers le vingt et unième jour dans la paroi de la vésicule ombilicale, c'est-à-dire à distance de leur localisation définitive. Vers la cinquième semaine, ils viennent se localiser au niveau de la crête germinative. La gonade possède dès lors ses trois constituants définitifs : l'épithélium germinatif, le mésenchyme et les gonocytes primaires.

L'épithélium germinatif se multipliant, pénètre le mésenchyme sous-jacent, sous forme de travées cellulaires pleines formant ainsi les cordons sexuels au sein desquels se différencient les gonocytes secondaires.

B) Stade de la différenciation sexuelle

C'est vers la septième semaine, que vont se manifester les premiers signes de la différenciation sexuelle. L'ébauche glandulaire évolue à ce moment dans le sens mâle ou femelle conformément à son patrimoine chromosomique. La gonade femelle évolue en ovaire.

Dans l'ovaire embryonnaire, les cordons de première poussée se fragmentent et régressent rapidement. Il ne subsiste que quelques vestiges ou rete ovarii. Conjointement à cette régression, une nouvelle prolifération de l'épithélium germinatif se réalise sous forme de cordons d'aspect conjonctif ; il s'agit des cordons de seconde poussée ou cordons de VALENTIN - PFÜGER. Les gonocytes devenues ovogonies après simple multiplication, vont se transformer en ovocytes lors de la prophase d'une division réductionnelle ou méïose.

L'organisation des cordons de VALENTIN - PFÜGER réalise par la suite une structure particulière autour

des ovocytes qui se voient entourés d'amas de cellules folliculeuses disposées en rosette, ainsi se trouvent formés les follicules primordiaux.

Des cinq millions de follicules primordiaux et d'ovocytes existants à la 30ème semaine de la vie embryonnaire, seuls 400 000 environ constitueront le stock initial à la naissance, dont 400 évolueront entre la puberté et la ménopause pour donner des ovules fécondables. A la différence de l'homme, le stock initial est définitif car l'ovogénèse est terminée à la naissance.

II - HISTOLOGIE

Il convient d'étudier séparément les principaux constituants de l'ovaire :

- l'épithélium germinatif
- le stroma
- la région folliculaire
- les organites ovariens

A) L'épithélium germinatif

Il dérive de l'épithélium péritonéal primitif ou épithélium coelomique. Il recouvre l'ovaire sur toute son étendue. Cet épithélium bien conservé dans l'ovaire jeune, subsiste sous forme d'une couche unique de cellules cubiques assez petites, à noyaux très chromatiques et à cytoplasme peu abondant, chez l'adulte.

B) Le stroma

La région corticale de l'ovaire est constituée de travées de cellules allongées ne contenant aucune

fibrille dans leur cytoplasme. Ces cellules d'apparence fibroblastique, fusiformes ou ovalaires, sont disposées en travées ou en tourbillons enchevêtrés. De très fines fibres collagènes entourent ces éléments d'une trame discrète.

Les cellules du stroma ovarien sont capables de se modifier : en se chargeant de lipides, donnent naissance aux cellules de la thèque interne.

Sous le mésothélium ovarien, la substance fondamentale se densifie pour former l'albuginée.

C) Le_hile_ovarien

C'est la région centrale ou para-centrale de l'ovaire. A ce niveau, le stroma est lâche : il est traversé par des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des nerfs qui assurent la circulation et l'innervation de l'organe. On y rencontre parfois des vestiges embryonnaires tels que le rete ovarii et certains vestiges Wolfiens.

Le hile de l'ovaire contient aussi des cellules morphologiquement identiques aux cellules de LEYDIG du testicule. Ces cellules hilaires ont un noyau volumineux sphérique avec un ou deux nucléoles. Elles contiennent des quantités variables de lipides, on y distingue souvent la présence de cristaux qu'il est impossible de différencier des cristaux de REINKE des cellules de LEYDIG.

D) Les_organites_ovariens

Au troisième mois de la vie intra-utérine, les cordons sexuels de VALENTIN - PFÜGER se fragmentent dans le tissu conjonctif de l'ovaire en petits groupes ou îlots contenant une cellule plus volumineuse : l'ovocyte, autour duquel se dispose une seule

couche de cellules folliculeuses. Ainsi se constitue le follicule primordial, petit organe plein atteignant environ 25 microns de diamètre.

Les follicules primordiaux sont situés dans le cortex ovarien immédiatement sous l'albuginée. Leur développement sera vu dans le rappel physiologique de l'ovaire.

A la naissance, il y a environ 400 000 follicules primordiaux dont un grand nombre vont s'atrésier. Histologiquement, le follicule atrésique ressemble au corpus albicans.

- PHYSIOLOGIE DE L'OVAIRE -

L'ovaire se caractérise par deux activités cycliques. Une activité "exocrine" correspondant à la maturation d'un follicule primordial en un follicule de de GRAAF et à l'expulsion d'un gamète fécondable.

Une activité endocrine qui se caractérise par la production d'oestrogènes et de progestérone.

I - L'ACTIVITE "EXOCHRINE" DE L'OVAIRE

Elle s'observe après la puberté lors des cycles menstruels.

A) La croissance folliculaire

La croissance folliculaire comporte trois stades.

1) La première croissance

Elle commence au follicule primordial (Fig. 1.a) pour aboutir au follicule à antrum (Fig. 1.d). Cette croissance très lente se caractérise par une augmentation de volume et des modifications portant sur l'ovocyte, les cellules folliculaires et le tissu conjonctif avoisinant.

Lorsque l'ovocyte augmente de volume, son noyau augmente de taille et les mitochondries apparaissent de plus en plus nombreuses dans la zone péti-nucléaire du cytoplasme. Un peu plus tard, se forme une membrane cellulaire ou zone pellucide (Fig. 1.b)



cellules folliculaires

ovocyte

(a) Follicule primordial

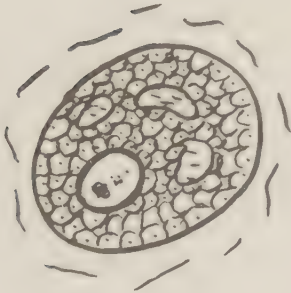


cellules folliculaires

ovocyte

(b)

zone pellucide

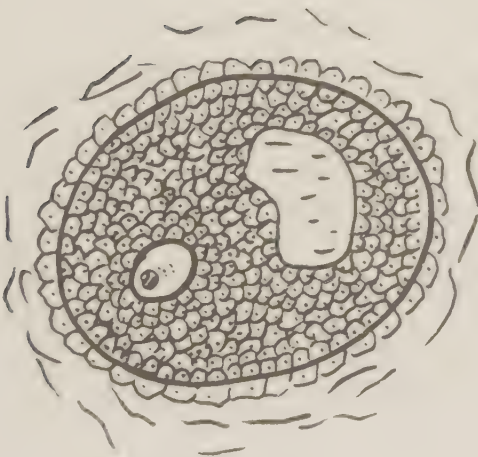


corpuscules de CALL-EXNER

ovocyte

(c)

granulosa



granulosa

membrane de
SLAVJANSKY

liquide
folliculaire

(d) Follicule à antrum

thèque folliculaire

tissu conjonctif

Fig. 1 Schémas de l'évolution d'un follicule primordial en follicule à antrum.

qui fixe intensément les colorants. Elle va s'épaissir progressivement. Le follicule s'accroît par prolifération mitotique des cellules folliculaires. Le follicule jeune devient ovalaire et l'ovocyte prend une position excentrique. Pour une taille de 200 microns, des espaces irréguliers apparaissent entre les cellules folliculaires formant les corpuscules de CALL - EXNER, petites masses de liquor folliculi autour desquelles les cellules s'ordonnent en rosette (Fig. 1.c). L'augmentation de la liquor folliculi détermine un accroissement de volume du follicule. La confluence des espaces intercellulaires aboutit à la formation d'une cavité ou antrum bordée par un épithélium pluristratifié. Au stade de follicule à antrum, la granulosa comprend quatre ou cinq assises de cellules, avec un épaississement en un endroit : c'est le cumulus proliger qui entoure l'ovocyte.

Le tissu conjonctif qui entoure le follicule se différencie en une sorte de capsule : la thèque folliculaire séparée du follicule lui-même par une membrane : la membrane de SLAVJANSKY.

2) La seconde croissance

Elle ne va toucher que quelques follicules, les autres vont s'atrophier. A l'inverse de la première croissance, celle-ci est rapide : du 1er au 8ème jour du cycle. Il y a passage du follicule à antrum au follicule préovulatoire (Fig. 1.d) ayant 2 à 3 mm, tandis que l'ovocyte reste identique à lui-même.

La thèque folliculaire se divise en deux couches. La thèque interne située immédiatement au-dessous de la membrane basale, formée par de grosses cellules polyédriques riches en lipides. La thèque externe, formée de cellules fusiformes denses, est traversée par

des vaisseaux sanguins.

Le follicule continue de grossir par prolifération des cellules de l'épithélium et par l'accumulation de liquor folliculi.

3) La troisième croissance

Elle comporte deux étapes : la croissance pré-ovulatoire et la rupture folliculaire.

- la croissance pré-ovulatoire :

C'est une croissance très rapide du 8ème au 14ème jour du cycle pour aboutir au stade de follicule mûr ou follicule de de GRAAF (Fig. 2) ayant environ 10 à 12 mm. L'antrum augmente très rapidement d'importance. L'épithélium folliculaire limitant la cavité, est constitué par des cellules polyédriques granuleuses : la granulosa ; celle-ci adhère à la membrane de SLAVJANSKY. La thèque interne présente un début de lutéinisation. L'ovocyte termine sa première division méiotique et expulse son premier globule polaire ; l'ovocyte de deuxième ordre est donc formé. A ce stade, nous observons un plissement du follicule (théorie qui s'oppose à celle de l'augmentation de pression intra-folliculaire).

- la rupture folliculaire :

Elle serait le fait d'une activité enzymatique particulière prouvée par la présence, au niveau de la thèque interne, mais aussi de la granulosa, de substances oxydo-réductrices et d'hydrolases. Cette action enzymatique serait induite par un processus hormonal.

A la surface du follicule, se produit un renflement : le stigma qui est une zone ischémisée et amincie. A ce niveau, se produit la rupture folliculaire.

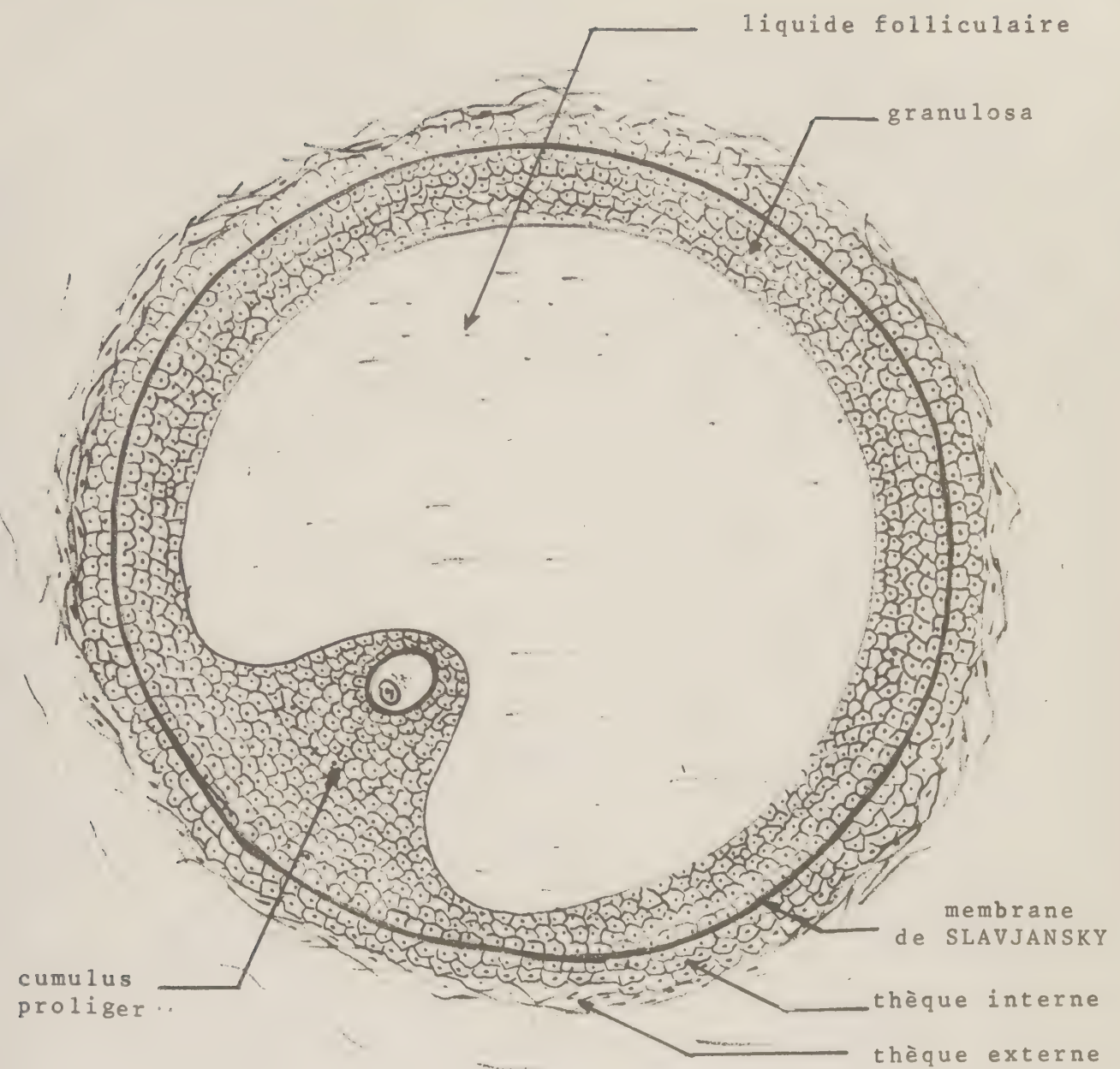


Fig. 2 - Schéma du follicule de de GRAAF

Pour MORICARD et SALLUSTRO : un deutoplasme émis par l'ovocyte pourrait jouer un rôle dans les mécanismes de la lyse du stigma. Ainsi le liquide folliculaire sort en bavant, en entraînant l'ovocyte entouré de cellules péri-ovocytaires du cumulus proliger encore adhérent à la membrane pellucide. Sauf exception, l'ovulation n'intéresse qu'un seul follicule. Après la rupture, le follicule se rétracte et se transforme en corps jaune, dont l'étude est faite dans l'activité endocrine de l'ovaire.

II - L'ACTIVITE ENDOCRINE DE L'OVAIRE

La division classique du cycle menstruel en deux phases : folliculinique marquée par la sécrétion des oestrogènes par les follicules en voie de maturation, puis lutéale pendant laquelle le corps jaune sécrète la progestérone et des oestrogènes, semble schématique et trop simple.

En fait, l'ovaire est constitué par la juxtaposition ou la succession de plusieurs glandes sécrétoires : les follicules, le corps jaune et le stroma ovarien. Ces organites travaillent en synergie, mais si l'un d'eux ou plusieurs sont prédominants ou insuffisants, nous assistons alors à un déséquilibre sécrétoire, responsable alors d'une pathologie fonctionnelle parfois importante.

A) Les sécrétions du follicule

Ils sécrètent essentiellement les oestrogènes. Cette sécrétion est assurée principalement par les cellules de la thèque interne avec un maximum en période pré-ovulatoire. Les cellules de la granulosa sécrètent des oestrogènes, mais en faible quantité.

Il y a également une production de 17 hydroxyprogestérone dont le rôle est très important dans le mécanisme de l'ovulation.

B) Les sécrétions du corps jaune

Après l'ovulation, nous assistons à la formation de corps jaune. La plaie ovulatoire est obturée par un caillot de fibrine. Le follicule s'affaisse. La granulosa se plisse, ses cellules s'hypertrophient, deviennent polyédriques, prennent un aspect sécrétoire, se chargent de pigments lipoïdiques et d'acide ascorbique. Ce sont les cellules lutéales de la granulosa. Des cellules issues de la thèque interne accompagnent la pénétration vasculaire de la granulosa : ce sont les cellules lutéales thécales qui se localisent surtout à la périphérie du corps jaune. Elles sont riches en esters du cholestérol et en pigments lipoïdiques.

Les sécrétions du corps jaune apparaissent rapidement pour atteindre leur maximum entre le 4ème et le 8ème jour de son existence. La progestérone est sécrétée en abondance par les cellules lutéales de la granulosa avec également une production d'oestrogènes en quantités supérieures à celles obtenus pendant la phase folliculaire.

1) En cas d'absence de fécondation de l'ovocyte : le corps jaune progestatif involue et se transforme en corpus albicans.

2) En cas de fécondation de l'ovocyte : le corps jaune progestatif continue de grossir pour devenir le corps jaune gravidique où les cellules thécales sont volumineuses. Ce corps jaune gravidique est indis-

pensable au mécanisme de la grossesse pendant les premières semaines de la gestation. Durant cette période, il est le pourvoyeur essentiel de stéroïdes sexuels en particulier du pregnandiol et des oestrogènes.

Entre le 3ème et le 6ème mois de la gestation, le corps jaune involue.

C) Les sécrétions du stroma ovarien

Le rôle du stroma ovarien ne se limite pas à un simple tissu de soutien, mais peut être considéré comme une véritable glande endocrine.

Il assure l'essentiel de la production d'androgènes des ovaires. Il y a également une production d'oestrogènes mais en quantités très faibles de même pour la progestérone.

CONCLUSION

Il existe une liaison étroite entre ces deux activités ovariennes. Pour avoir une fonction oestrogénique valable, la maturation du follicule doit se réaliser. Après la rupture folliculaire et l'expulsion de l'ovocyte, le follicule se transforme en corps jaune responsable de la sécrétion de la progestérone et des oestrogènes.

LE CONTRÔLE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

- DE L'OVULATION -

L'importance de l'hypophyse est pressentie par EVANS et LONG (1926) qui devouvrent l'activité essentielle de ses extraits. A la même époque, ASCHEIM et ZONDEK isolent deux principes gonado-stimulants : l'un dans les urines de femme ménopausée, capable d'accélérer la croissance folliculaire : c'est le Prolan A. L'autre, dans les urines de femme gravide, ayant le pouvoir d'entraîner la formation du corps jaune : c'est le Prolan B.

La différence d'effet biologique entre ces deux hormones se précise avec les travaux de ENGLE, EVANS et SIMPSON (1929). L'existence de deux hormones gonadostimulantes est admise, et la notion dualiste de la gonado-stimulation est née.

Cette conception devait, à partir de 1930, trouver une éclatante confirmation dans les travaux de EVANS, SIMPSON, FEVOLD. Ils isolent en effet deux fractions des extraits hypophysaires : l'une réagit sur le développement folliculaire, ils l'appellent "follicle stimulating Hormone" ou F.S.H. ; l'autre transforme le follicule en corps jaune, c'est la "Luteinizing hormone" ou L.H.

De ce fait, les travaux d'isolement et de purification des gonadotrophines prennent un vif intérêt et suscitent de nombreuses publications : HAMBURGER (1933) isole "l'Human chorionic gonadotrophin" ou H.C.G. dont l'analogie avec le Prolan B de ASCHEIM et ZONDEK est démontrée.

I - L'ELABORATION HYPOPHYSAIRE DES GONADOTROPHINES

L'histochimie hypophysaire permet de distinguer trois groupes cellulaires :

- les cellules acidophiles dont les granulations sont colorées en rouge par l'éosine.

- les cellules basophiles qui prennent l'hématoxyline.

- les cellules chromophobes dont le cytoplasme réduit prend mal les colorants et ne comporte pas de granulations.

SMITH en 1923, émet l'hypothèse selon laquelle les cellules basophiles sont le siège vraisemblable de la sécrétion des gonadotrophines. En 1946, la coloration de MAC MANUS ou "periodic Acid Shift reaction" (P.A.S.), pour les glycoprotéines, a montré que les cellules basophiles étaient également "pasophiles", c'est-à-dire que leurs granules contenaient un gros pourcentage de glycoprotéines. Donc les cellules basophiles doivent être le siège d'élaboration de FSH et de LH, hormones glycoprotéiques. La multiplication des colorants a précisé les données. Ainsi, les cellules delta-basophiles sont responsables de la sécrétion de FSH, tandis que les cellules gamma sécrètent la L.H.

II - L'EXCRETION DES GONADOTROPHINES

L'excrétion des gonadotrophines est conditionnée en particulier par l'état des récepteurs ovariens. La gonadectomie bilatérale, en effet, détermine une augmentation du volume de l'hypophyse (FICHERO, 1905). L'administration des stéroïdes ovariens prend la valeur d'une contre-expérience.

- les oestrogènes : les fortes doses d'oestrogènes paraissent diminuer les gonadotrophines totales, FSH comme LH, par contre des doses plus physiologiques paraissent entraîner une augmentation de LH alors que

FSH ne semble pas modifié.

- la progestérone ne semble jouer aucun rôle dans la mesure où il n'existe pas de progestérone plasmatique avant l'ovulation. Par contre, nous constatons une élévation de la 17 hydroxyprogestérone dans le plasma, en même temps que le pic de LH s'abaisse (selon MAUVAIS - JARVIS).

Ainsi après la fin de la menstruation, FSH est secrétée en abondance. Lorsque l'ovaire a répondu par la maturation folliculaire et la sécrétion d'oestrogènes, la production de FSH paraît décliner alors que celle de LH progresse. Vers le milieu du cycle, FSH et LH sont excrétées toutes deux et déterminent le "pic ovulatoire" des gonadotrophines totales et principalement LH.

III - LES PROCESSUS DE "FEED-BACK"

Les stéroïdes sécrétés par les gonades, sous l'action des gonadotrophines, influencent en retour l'hypophyse pour limiter ses sécrétions.

L'influence peut être inhibitrice "feed-back" négatif ou stimulatrice "feed-back" positif.

- les oestrogènes, en particulier, administrés à doses pharmacologiques réalisent un "feed-back" négatif en inhibant les gonadotrophines FSH et LH. Il semble d'autre part que l'élévation du taux des oestrogènes plasmatiques précède la décharge de LH. Le "feed-back" positif des oestrogènes sur le système de décharge de LH semble dépendre des variations de leur taux ainsi que celui de la 17 hydroxyprogestérone, dans un temps très bref.

Donc la régulation de la sécrétion des gonadotrophines par les stéroïdes sexuels est évidente, mais encore insuffisante. Il faut envisager un mécanisme de "feed-back" indirect où les taux hormonaux influenceraient l'hypophyse par l'intermédiaire du système nerveux, en particulier, l'hypothalamus.

IV - LES CORRELATIONS NEURO-HYPOPHYSO-GONADIQUES

C'est l'incitation des centres nerveux hypothalamiques qui règle l'activité gonadotrope de l'hypophyse par la sécrétion de neuro-hormones : "les releasing factors" qui sont pour la régulation des fonctions gonadotropes : LH - RF : Luteinizing Hormone Releasing Factor, FSH - RF : Folliculo Stimulating Releasing Factor.

A) Les centres responsables de la régulation de la sécrétion des gonadotrophines

Ces centres sont inégalement répartis dans les trois zones anatomiques de l'hypothalamus.

1) A la partie supérieure de l'hypothalamus moyen : la zone arquée ventro-médiane formée du noyau ventro-médian et du noyau arqué situé à la base du IIIème ventricule, règle la sécrétion des stéroïdes ovariens par sécrétion continue de FSH. De plus, cette zone posséderait le centre nécessaire à la libération cyclique de LH, donc à l'ovulation. Ce centre ne peut fonctionner qu'en présence de stéroïdes ovariens et n'existe que chez la femme.

2) Au niveau de l'hypothalamus antérieur se trouve l'aire pré-optique sensible aux stimuli extéroceptifs physiques (lumière), psychiques (émotions),

chimiques (stéroïdes ovariens). Ces stimuli peuvent être considérés comme des activateurs ou des inhibiteurs des chemo-récepteurs hypothalamiques. A ce même niveau, le noyau supra-chiasmatique exercerait un effet inhibiteur sur la libération du FSH.

3) Au niveau de l'hypothalamus postérieur : la région prémamillaire posséderait un centre excitateur de la libération de FSH. En outre, cette région assure la sécrétion permanente de FSH. .

B) Les connexions hypothalamo-hypophysaires

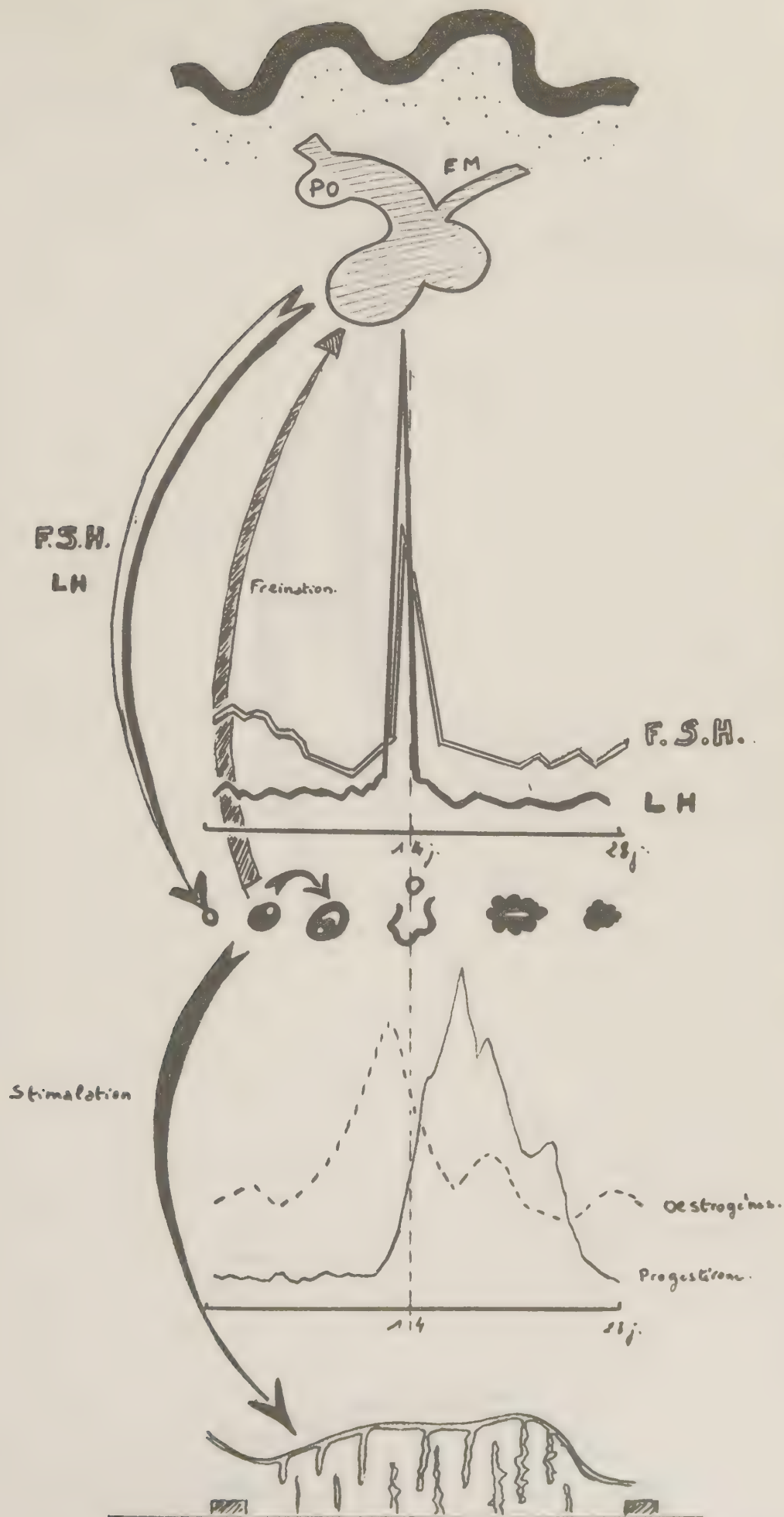
- A la partie inférieure de l'hypothalamus moyen l'éminence médiane constitue avec la partie antéro-supérieure de la tige pituitaire, une zone de jonction neuro-vasculaire entre les fibres neuro-sécrétoires issues des noyaux hypothalamiques et les vaisseaux du système porte hypothalamo-hypophysaire.

- Les connexions sont neuro-vasculaires par transfert des neuro-sécrétions dans les capillaires. Ce transfert est sous la dépendance de médiateurs chimiques : les mono-amines, parmi lesquelles la sérotonine permettrait aux neuro-hormones soit leur arrivée massive dans le système porte, soit au contraire en empêchant leur transfert dans l'hypophyse.

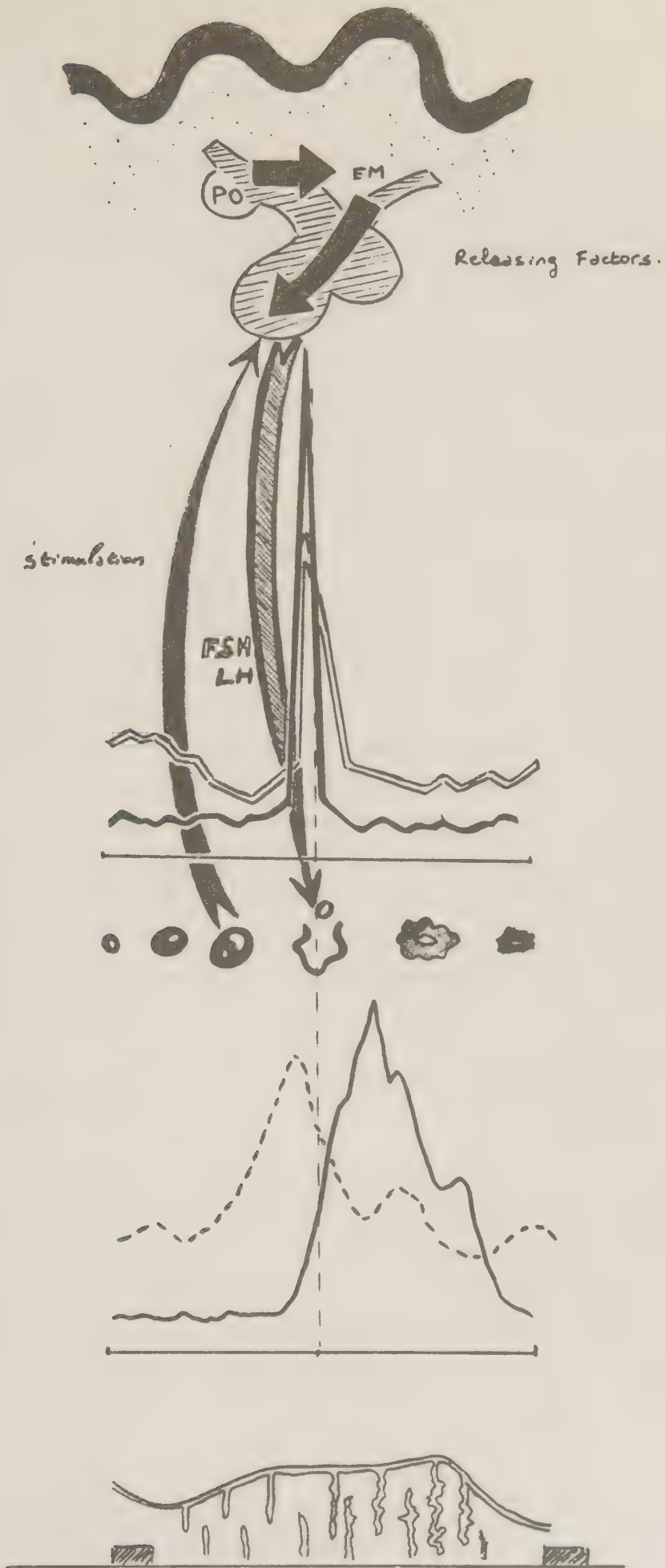
V - LA REGULATION

Les deux releasing factors FSH - RF et LH - RF agissent sur les cellules anté-hypophysaires par un double mécanisme de synthèse et de libération des gonadotrophines.

Les centres hypothalamiques agissent sur l'ante-hypophyse et par l'intermédiaire des gonadotrophines, en périphérie, sur l'ovaire.



Cycle hypothalamo-hypophysio-ovarien : période pré-ovulatoire.



Les centres sont eux-mêmes soumis à un mécanisme de "feed-back" de la part des stéroïdes ovariens oestrogènes et progestérone en particulier. Sur l'ovulation, l'influence peut être inhibitrice ou stimulatrice.

Ce mécanisme de "feed-back" intervient pour permettre l'action sur l'aire ventro-médiane déterminant la décharge ovulante de FSH - LH.

Lors de la deuxième croissance, sous l'influence directe de FSH, le follicule mûrit. Cette sécrétion hypophysaire est en rapport direct avec le taux d'oestrogènes sécrétés ; LH serait nécessaire en petite quantité. La troisième croissance est soumise non seulement à l'action de FSH mais aussi à la synthèse, au stockage hypophysaire et à la décharge ovulante de LH. Cette dernière sécrétion serait liée à un rapport optimal oestrogènes/17 hydroxyprogestérone.

Mais finalement, c'est l'incitation hypothalamique qui règle l'action hypophysaire. En particulier, pour un certain équilibre oestro-hydroxyprogestérone, se produit la stimulation de l'aire préoptique qui, agissant sur l'aire arquée médiane, induit la décharge ovulante FSH - LH et par là l'ovulation.

CONCLUSION

Nous voyons donc l'importance de l'intégrité de ce circuit neuro-endocrino-métabolique. Une perturbation quelconque de ce mécanisme va déterminer des troubles gynécologiques variés : spanioménorrhée, aménorrhée, métrorragies avec soit une absence d'ovulation, soit une dysovulation.

Les retentissements sur la fécondité se manifestent soit par une stérilité en particulier en cas d'absence d'ovulation puisque l'ovocyte n'est pas expulsé, soit par des abortums à répétition. C'est une notion moderne des anomalies de l'ovulation due aux travaux de JAYLE. La diminution des oestrogènes au-dessous de la limite inférieure de la normale, est en relation étroite avec la souffrance de l'oeuf et cela même si le taux de pregnandiols est normal. Force est donc d'admettre que la production d'oestrogènes par le corps jaune joue un rôle important dans le mécanisme de la grossesse dans les premières semaines qui suivent la fécondation. Cette fonction oestrogénique est assurée par la thèque interne, celle-ci est donc bien le facteur endocrinien majeur dans le déterminisme des abortums à répétition et des stérilités non obstructives.

MOYENS D'EXPLORATION

- DE LA FONCTION OVARIENNE -

[illegible]

Nous avons vu l'intrication des fonctions "exocrine" et endocrine de l'ovaire. La mise en évidence d'une action témoignant de la transformation de la coque folliculaire en corps jaune et donc de la probabilité d'une ovulation. C'est une probabilité puisqu'en clinique humaine, il n'y a pas d'effet spécifique de l'ovulation, le seul critère indiscutable est la grossesse. Aussi, le plus souvent, nous sommes réduits à rechercher des critères indirects qui sont des effets d'action hormonale en particulier les oestrogènes et la progestérone.

I - L'INTERROGATOIRE

Il est bien rare qu'une femme vienne consulter en se plaignant d'un trouble de l'ovulation et bien plus pour une anovulation. En général, les troubles menstruels motivent la consultation : aménorrhée, spanio-ménorrhée, ménométrorragies. Parfois la femme consulte pour un désir de grossesse tout en étant réglée régulièrement.

Mais quelles que soient les raisons, l'interrogatoire rigoureux fera préciser le début des troubles menstruels. Parfois les menstruations ne sont jamais apparues, d'autres fois nous constatons l'existence d'une

période de cycles menstruels réguliers et normaux qui par la suite vont devenir de plus en plus espacés pour constituer une spanioménorrhée pouvant même confiner à une aménorrhée.

Devant une aménorrhée d'apparition brutale, il faut rechercher l'existence d'un facteur déclenchant : décès, conflit familial, changement de vie ou même un amaigrissement récent. Devant ces troubles, il faut éliminer une endocrinopathie telle une hypothyroïdie par exemple.

L'interrogatoire permettra donc de préciser le rythme, la régularité des menstruations, l'existence ou non d'un syndrome prémenstruel ou d'une dysménorrhée.

II - EXAMEN CLINIQUE

A) Général

Il permet de préciser la taille, la morphologie de la femme. Nous notons, le degré de développement mammaire, la pilosité axillaire et pubienne, l'existence d'un hirsutisme.

B) Gynécologique

1) Inspection :

Le degré de coloration des aréoles des seins et des petites lèvres sont des stigmates plus ou moins valables de l'action oestrogénique, bien que leur pâleur soit en faveur d'une insuffisance oestrogénique.

2) L'examen au spéculum :

Cet examen permet de visualiser le col et la muqueuse vaginale, mais surtout l'état de la glaire cervicale en particulier sa filance, son abondance.

Nous ferons un prélèvement pour rechercher au microscope l'aspect de fougère typique de l'ovulation.

3) Le toucher vaginal associé au palper abdominal

Ainsi nous apprécions la taille de l'utérus, sa position, l'état des ovaires : leur volume et leur consistance. Point important dans la surveillance du traitement inducteur de l'ovulation pour dépister les hyperstimulations.

Aussi utiles que soient les renseignements rassemblés par l'interrogatoire et l'examen clinique, ils demeurent insuffisants. En fait la paraclinique est prédominante. Les examens complémentaires vont nous permettre de préciser les troubles de l'ovulation.

III - EXAMENS PARACLINIQUES

A) La courbe ménothermique

La température rectale prise le matin au réveil est inférieure à 37°C pendant la première partie du cycle. Une légère chute thermique caractérise l'ovulation, suivie d'une ascension thermique à 37°C ou au-dessus pour se maintenir en plateau pendant environ 14 jours. C'est surtout l'aspect diphasique de la courbe qui est en faveur d'une ovulation. La phase "d'hyperthermie", est liée à l'action thermogénique de la progestérone.

En fait, la courbe thermique ne constitue qu'un test de probabilité de haute valeur, mais selon CHARTIER, elle ne permet pas d'affirmer ipso facto l'existence d'une ovulation. Seul l'aspect monophasique avec une température inférieure à 37°C est caractéris-

tique de l'anovulation et traduit l'absence de progestérone à dose suffisante et donc de corps jaune fonctionnel. Dans d'autres cas, le plateau d'hyperthermie est instable ou trop court, l'interprétation est toujours difficile, d'autant qu'il existe des variations non négligeables d'un cycle à l'autre chez une même femme.

B) La_glaire_cervicale

Dans la semaine qui suit immédiatement la menstruation, le col est fermé. La glaire est peu abondante et très peu filante. Cette abondance et cette filance vont en s'accroissant au fur et à mesure de l'approche de l'ovulation. Du 13ème au 15ème jour du cycle, le col s'ouvre. La glaire est translucide, abondante, la filance est supérieure à 10 cm. Cette glaire cristallise de façon caractéristique en "feuilles de fougère". C'est alors, sous l'influence de l'abondante sécrétion pré-ovulatoire d'oestrogène que la glaire acquiert ses caractéristiques. Ensuite, la diminution de la glaire devenant géloïde, témoigne de l'action de la progestérone.

C) Les_frottis_vaginaux

Ils sont de plus en plus abandonnés, d'autant qu'une infection locale, assez souvent rencontrée, en modifie les résultats. Nous les citons, car ils présentent un certain intérêt dans la surveillance des traitements inducteurs.

En phase folliculaire, les cellules de desquamation des couches superficielles du vagin et des couches intermédiaires sont plates, étalées, séparées

les unes des autres. Sous l'influence des oestrogènes, l'indice d'éosinophilie et l'indice de picnose des noyaux passe de 20 à 70 %.

Dans la phase post-ovulatoire, les cellules ont tendance à se présenter en groupes denses, très caractéristiques. Les cellules acidophiles, très nombreuses immédiatement après l'ovulation, cèdent la place aux cellules basophiles. Les polynucléaires, jusqu'alors très peu nombreux, augmentent. Les cellules superficielles apparaissent plicaturées. L'éosinophilie et la picnose diminuent.

D) La biopsie d'endomètre

Elle objective les modifications cycliques de la muqueuse utérine. Elle est pratiquée entre le 24ème et le 26ème jour du cycle menstruel avec une canule de NOVAK.

Avant l'ovulation, l'endomètre est en phase proliférative, celle-ci se divise en trois stades. Un stade débutant du 1er au 10ème jour fait de glandes rectilignes avec des cellules cylindriques, hautes, sans glycogène ni mucus. Au stade moyen du 10ème au 13ème jour, les glandes deviennent rectilignes. Enfin, le stade prolifératif avancé, contemporain de l'ovulation, où les glandes sont plus grandes, avec au niveau du stroma, l'existence de nombreuses mitoses.

Après l'ovulation, l'endomètre prend un aspect sécrétoire. Au stade débutant, les glandes sont tortueuses et présentent à leur base des vacuoles glycogéniques. Au stade sécrétoire moyen, allant du 17ème au 25ème jour, la surface de l'endomètre est ondulée, les glandes ont un aspect dentelé. Les cellules ont un

noyau basal et à la partie apicale, présence de glycogène. Les épines conjonctives proliférantes du chorion, soulèvent la membrane basale du tube glandulaire, lui donnant un aspect en dents de scie. Le chorion cytogène montre une différenciation des artérioles spiralées, avec présence de glycogène.

Au stade sécrétoire avancé, du 25ème au 28ème jour, l'endomètre commence à se réorganiser. Le stroma présente une réaction prédéciduale. Il y a une infiltration de polynucléaires et des zones de nécrose.

Tous les stades évolutifs de l'endomètre peuvent être rencontrés. De l'atrophie de la muqueuse utérine, où la biopsie est parfois impossible, dans les cas d'anovulation à l'hyperfolliculinie relative en rapport avec une carence lutéale.

E) Les dosages hormonaux

Ils permettent de connaître d'une part la réceptivité ovarienne aux stimuli hypothalamo-hypophysaires et d'autre part l'activité de cette fonction d'encéphalique.

1) Les dosages plasmatiques :

Les dosages plasmatiques de la progestérone des oestrogènes et des androgènes sont pour l'instant réservés à certains laboratoires de recherches. Aussi, nous utilisons les dosages urinaires des métabolites urinaires des hormones stéroïdes.

2) Les dosages urinaires de base :

Il faut respecter un certain nombre de précautions pour le recueil des urines pour que les dosages soient interprétables : pas de traitement hormonal,

pas de prise de médicaments la veille du jour du recueil des urines qui se fait sur 24 heures.

- les phénolstéroïdes (dosage chromatographique) :

. en phase folliculaire : oestrone et oestradiol : 5 à 10 gammas par 24 heures ;

. oestriol : 5 à 15 gammas par 24 heures.

. en phase lutéale : oestrone, et oestradiol : 10 à 25 gammas par 24 heures.

. oestriol : 15 à 30 gammas par 24 heures.

. pic ovulatoire : phénolstéroïdes : 30 à 70 gammas.

- le prégnandiol :

. en phase folliculaire : inférieur à 1 mg par litre

. en phase lutéale : 2 à 5 mg par litre vers le 20ème jour du cycle.

- les gonadotrophines urinaires totales : l'activité gonadotrope générale des urines est faible en périodes folliculaire et lutéale : 5 à 25 unités-souris. Au moment de l'ovulation : 20 à 40 unités-souris.

Le dosage des gonadotrophines urinaires totales, réalisé en cas d'aménorrhée, est le plus souvent inférieur à 5 unités-souris dans les anovulations dues à une insuffisance hypothalamo-hypophysaire.

3) Le test dynamique de stimulation-freinage de JAYLE

Le test dynamique de stimulation-freinage (T.D.S.F.) est une exploration essentielle réalisée de la manière suivante :

- freinage de la cortico-surrénale par la dexaméthazone du 16ème au 22ème jour du cycle ;
- stimulation de l'ovaire par une injection intra-musculaire de 5000 unités-internationales d' Hormones gonadotrophines chorioniques les 3ème, 5ème et 7ème jours de l'épreuve.

Les recueils d'urines se font le 15ème jour (avant l'épreuve) et le 23ème jour du cycle.

JAYLE M.F., CREPY O., SCHOLLER R., SZPER M., HERON H. et DROSDOWSKY ont mis au point des méthodes de chromatographie rapide qui permettent d'évaluer le taux de pregnandiol, pregnanétriol phénolstéroïdes (oestriol, oestrone et oestradiol), le couple androstérone - étiocholanolone, et par la réaction de PORTER et SILBER, le dosage des 17 céto-stéroïdes afin d'apprécier l'activité cortico-surrénale.

Le dosage de la créatinine (1 g par 24 heures) permet de s'assurer sur le recueil complet des urines.

Les résultats normalement obtenus en fin d'épreuve sont résumés sur le tableau suivant, emprunté à JAYLE M.F.

	phase lutéale témoin		Après Epreuve.	
	Moyenne	Extrêmes	Moyenne	Extrêmes.
Pregnandiol en mg. par 24h.	3	2 à 5	6,5	5 à 9
Pregnanétriol en mg par 24h	1,5	1 à 2	1,5	1 à 2
Phénostéroïdes au 8 p. 24h.	45	35 à 60	81	55 à 100
Androstérone et Etiocholanolone en mg. par 24 h.	5	3 à 7	1,6	1 à 2,2.
17 OH en mg par 24h.	5	3 à 7	1	0,5 à 1,5.

Sous l'influence des gonadotrophines chorioniques, les sécrétions du corps jaune, c'est-à-dire les oestrogènes et le pregnandiol, dosés le 8ème jour de l'épreuve, sont le double de la phase lutéale témoin. Les résultats correspondent aux valeurs habituellement retrouvées pour un corps jaune gestatif de deux semaines ; c'est la réponse pseudo-gestative normale.

L'excrétion du prégnandiol et des oestrogènes est maximale puisqu'on obtient des valeurs identiques en administrant 15 000 ou 60 000 unités internationales d'hormones gonadotrophines chorioniques.

Les gonadotrophines chorioniques n'élèvent pas seulement le taux du pregnandiol et des oestrogènes. L'excrétion du pregnanétriol qui est comprise entre 1 et 2 mg, est deux fois plus importante que celle constatée en phase lutéale témoin lorsqu'on supprime par la dexaméthazone la fraction de ce stéroïde provenant des cortico-surrénales.

La fraction androstérone - étiocholanolone, au contraire, est identique à celle que l'on trouve sous freinage simple par la dexaméthazone. Donc la production des androgènes par les ovaires est appréciable, mais elle n'augmente pas sous l'influence des gonadotrophines chorioniques.

Cette épreuve, en éliminant les sécrétions cortico-surrénaliennes et en stimulant celle d'origine ovarienne, permet d'explorer :

- la fonction oestrogène par le taux des phénolstéroïdes ;

- la fonction progestative par le taux de pregnandiol et accessoirement celui du pregnanétriol.

- la fonction androgène par le reliquat androstérone et étiocholanolone qui constituent les 17 céto-stéroïdes d'origine spécifiquement ovarienne (la surrénale étant freinée).

A partir de cette épreuve, nous pouvons classer les anomalies fonctionnelles du corps jaune et de l'ovaire en :

- réponses insuffisantes :
 - . insuffisance gestagène pure : excrétion du pregnandiol inférieure à 5 mg ;
 - . insuffisance oestrogène : excrétion des oestrogènes inférieure à 60 gammas par 24 heures ;
 - . insuffisance oestro-progestative globale : porte simultanément sur les activités gestagènes et oestrogènes.
- réponses excessives :
 - . hyperandrogénie
 - . hyperoestrogénie qui se voit souvent dans les ovaires polykystiques.

F) La coelioscopie

La coelioscopie apporte des renseignements précieux, car elle permet de visualiser l'ovaire. Avant l'ovulation, nous pouvons voir un follicule prêt à se rompre, ou après : le follicule rompu ou déjà transformé en corps jaune.

En outre, l'examen permet de noter certaines lésions organiques ovariennes (kyste fonctionnel, ovaire scléro-kystique, ovaires de syndrome de STEIN - LEVENTHAL) dont la biopsie per coelioscopique permet de retrouver les caractères histologiques typiques.

Enfin, dans l'examen des organes génitaux internes, nous notons l'aspect et le volume de l'utérus

et la perméabilité tubaire par "l'épreuve au bleu".

CONCLUSION

Les méthodes d'exploration de la fonction ovarienne sont nombreuses, mais en pratique courante, il n'est pas question de les réaliser toutes. Dans le diagnostic des stérilités ovariennes et des aborts à répétition, nous nous limiterons surtout à la courbe thermique, biopsie d'endomètre et l'épreuve dynamique de stimulation freinage.

DIAGNOSTIC DES STERILITES

OVARIIENNES

- ET DES ABORTUMS A REPETITION -

$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$

Il n'est pas question de mettre en oeuvre tous les tests cités précédemment. Le diagnostic est orienté par les critères cliniques en particulier lors de l'interrogatoire par l'étude du cycle menstruel et de ses anomalies, l'examen gynécologique nous renseignant sur l'état anatomique de l'utérus et des ovaires.

C'est par quelques examens paracliniques simples, que nous pouvons faire un tri grossier pour envisager la responsabilité des troubles de l'ovulation telles la courbe thermique et la biopsie de l'endomètre. D'autres examens éliminent une autre cause de stérilité ou d'abortus à répétition, l'hystéro-salpingographie, le spermogramme, encore que plusieurs causes peuvent être associées.

En 1958, GEMZELL, DICZFALUSY et TILLINGER utilisaient un extrait hypophysaire humain : préparation d'hormones gonadotropes extraites du lobe antérieur d'hypophyses humaines : le Human Pituitary Gonadotrophine ou H.P.G. Mais il est évidemment très difficile de se procurer ces extraits ; aussi les recherches se sont-elles orientées vers l'utilisation des hormones gonadotropes recueillies à partir des urines de femmes ménopausées : Human Menopausal Gonadotrophine ou H.M.G. Ainsi en 1957, BORTH, LUNENFELD et MËNZI démontraient l'action stimulante des HMG sur les ovaires de femmes.

En 1961, STAEMMLER confirme l'effet de l'HMG combiné à l'HCG en contrôlant l'ovulation par coelioscopie.

En 1962, LUNENFELD, SULIMOVICI, RABAÛ et ESHKOL, publient le premier cas de grossesse résultant du traitement combiné HMG - HCG ; preuve indiscutable d'une ovulation induite par ces extraits urinaires. Cette même année, PALMER et DORANGEON rapportent des cas de stérilité traités avec succès par la combinaison HMG et HCG selon le schéma suggéré par STAEMMLER.

NETTER et collaborateurs, en 1964 et en 1965, publient leurs premiers résultats de traitement de stérilités dues à l'anovulation avec aménorrhées suivant le schéma de STAEMMLER, puis avec une posologie plus élevée.

Depuis, les travaux tant français qu'étrangers se sont multipliés.

B) Mode d'action

Le but de l'utilisation des gonadotrophines est de reproduire in vivo ce qui se passe normalement sur le plan physiologique.

Nous avons vu que l'ovulation était due à la succession des effets des deux hormones hypophysaires :

- FSH aboutissant à la maturation folliculaire
- LH déterminant l'ovulation du follicule de DE GRAAF.

Le mécanisme n'est pas encore parfaitement connu, mais la pratique récente des dosages radio-immunologiques a établi l'existence d'un pic ovulatoire de LH et de FSH, et le rapport des deux hormones pendant le cycle menstruel est égal à 1 ou légèrement supérieur en faveur de FSH.

Les préparations d'HMG contiennent l'hormone folliculo-stimulante et dans une moindre proportion l'hormone lutéinisante. Le principe du traitement est d'établir un cycle gonadotrophique artificiel proche du cycle physiologique en utilisant successivement :

- les HMG : à effet FSH prédominant, qui vont déterminer la maturation folliculaire, puis :
- les HCG qui vont réaliser le pic ovulatoire de LH et déclencher l'ovulation.

C) Précautions d'emploi

Le traitement par les HMG étant très coûteux, pouvant être responsable d'accidents, il faut par un bilan pré-thérapeutique, éliminer les cas où il sera inefficace ou particulièrement dangereux.

Il faut donc, et PALMER y insiste :

1) s'assurer de l'absence de tout autre facteur féminin ou masculin de stérilité par :

- une exploration clinique complète
- une hystéro-salpingographie
- un spermogramme

2) des dosages hormonaux :

- le dosage des gonadotrophines urinaires totales :

. leur taux supérieur à 40 unités-souris indique une absence totale de réceptivité des ovaires aux gonadotrophines, généralement irréversible et contre-indique le traitement.

. un taux inférieur à 5 unités-souris rend l'indication du traitement particulièrement évidente.

- le dosage des stéroïdes sexuels :

- . 17 céto-stéroïdes
- . oestrogènes totaux.

3) une épreuve de stimulation-freinage.

Dans certains cas, elle sera suffisante pour déterminer une ovulation immédiate ou secondaire. Par ailleurs, le type de réponse obtenue jouera dans la posologie du traitement par HCG.

4) un test des cinq jours de progestérone.

Ce test permet de juger le degré de carence oestrogénique par production ou non d'une menstruation. A ce propos, il faut signaler que pour MULLER, l'obtention d'une menstruation, à fortiori, des autres critères d'imprégnation oestrogénique (dosages hormonaux, frottis vaginaux, biopsie d'endomètre) constituent une contre-indication au traitement.

5) un cycle artificiel séquentiel.

Ce test permet de juger au 10ème jour la

qualité de la glaire et se pénétration par les spermatozoïdes ; au 20ème jour la réceptivité de l'endomètre.

D) Méthodes d'emploi

Nous disposons en France de deux préparations : HMG - O (HUMEGON) et HMG - S (NEO-PERGONAL). Pour chacune, une ampoule contient 75 UI - FSH selon la nomenclature internationale ; mais la quantité de LH n'est pas la même. Dans HMG - O le rapport FSH/LH est à peu près égal à 1, dans HMG - S, le rapport est 5/1. Néanmoins, l'efficacité du produit semble être rigoureusement identique.

Le premier schéma thérapeutique est celui de STAEMMLER (1961). Ce schéma comportait pendant les neuf premiers jours une posologie croisée, décroissante pour HMG, croissante pour HCG, à savoir :

HMG	90	UI-FSH	+	HCG	50	UI	3 jours
HMG	60	UI-FSH	+	HCG	100	UI	3 jours
HMG	30	UI-FSH	+	HCG	1500	UI	3 jours
				HCG	1500	UI	le 11ème jour
				HCG	1500	UI	le 13ème jour

(les doses d'HMG sont en UI-FSH selon la nomenclature internationale).

Tout le monde s'accorde pour abandonner ce schéma car trop rigide et insuffisant.

La tendance actuelle est l'administration séquentielle du type schéma de LUNENFELD : HMG seule au moins 10 jours afin de provoquer le développement folliculaire et ensuite 3 injections d'HCG 5000 U.I. à 48 heures d'intervalle, la première injection étant prescrite quatre jours après l'obtention d'une cristallisation typique de la glaire.

Ce schéma a d'ailleurs subi de très nombreuses modifications.

PALMER commence par deux ampoules d'HMG pendant 5 jours et augmente plus progressivement. Il n'attend que 48 heures pour réaliser la première injection d'HCG qu'il donne indifféremment à 3000 U.I. par jour pendant 3 jours ou 5000 U.I. tous les deux jours, pendant 6 jours.

BRET et COIFFARD débutent l'HCG dès la glaire filante obtenue.

NETTER continue les HMG aux mêmes doses, 6 jours après l'apparition de la glaire avant d'injecter les HCG.

MULLER continue les HMG à doses décroissantes pendant l'injection d'HCG.

En fait, toutes ces modifications sont mineures et le traitement à doses progressives semble le plus souvent employé car la réponse de l'ovaire obéit à la loi du tout ou rien. La dose d'HMG nécessaire dépend du rapport FSH/LH, du taux de gonadotrophines endogènes, de l'état anatomique de l'ovaire et il ne peut être défini de doses standards.

C'est par l'administration de doses croissantes, sous surveillance très stricte, que l'on pourra déterminer la posologie efficace. Des essais d'administration beaucoup plus brève d'HMG à des doses beaucoup plus fortes en une ou trois fois (réalisés par CROOKE et TAYMOR) rendent les accidents d'hyperstimulation beaucoup plus rares mais au détriment des résultats.

E) Surveillance du traitement

Le traitement par les HMG ne peut être préconisé qu'en cas de possibilité de surveillance clinique.

que et paraclinique très stricte, tous les 2 à 3 jours.

- surveillance clinique :

. à l'interrogatoire : recherches de signes d'hyperstimulation

. courbe thermique

. examen gynécologique soigneux : pour mettre en évidence une augmentation de volume ou de la sensibilité des ovaires. Examen au spéculum pour se rendre compte de l'aspect du col (ouverture) et de la glaire cervicale.

- surveillance paraclinique :

C'est une surveillance comparative : tous les 2 ou 3 jours et quelquefois tous les jours.

. prélèvement de la glaire cervicale : étude de sa filance, son abondance, sa cristallisation en particulier cristallisation en feuille de fougère.

. pénétration spermatique

. frottis vaginaux : pour voir si l'action FSH est suffisante, pour ensuite déclencher le traitement par les HCG. Nous nous référerons à l'index éosinophilique (un index éosinophilique supérieur ou égal à 70 % est en faveur d'une ovulation).

. dosage rapide de l'oestriol sur lequel insiste PALMER :

+) 20 à 40 gammas : prolonger les HMG

+) 40 à 90 gammas : la maturation folliculaire est suffisante, commencer le traitement par les HCG.

+) si le taux d'oestriol est supérieur à 90 gammas, il vaut mieux renoncer, car risque d'hyperstimulation grave.

Ces différents examens vont permettre d'apprécier l'efficacité de la stimulation, donc de fixer le moment d'injection des HCG, ou de dépister les premières manifestations d'hyperstimulation, et dans ce cas il faut renoncer aux injections d'HCG. Par ailleurs, cinq jours après la dernière injection d'HCG, il faut réaliser des dosages hormonaux complets qui ont un double intérêt :

- intérêt actuel : s'ils témoignent d'un corps jaune : continuer les HCG

- intérêt futur : si les dosages hormonaux témoignent d'une hyperstimulation sans grossesse, aux cycles suivants, les doses seront moindres.

S'il n'y a pas de menstruation au 20ème jour, après le décalage thermique : faire une recherche de prolans.

F) Inconvénients

1) Hyperstimulation :

Une dose excessive d'HMG suivie de l'administration d'HCG peut être responsable d'hyperstimulation biologique ou clinique. Cette hyperstimulation a été classée d'une façon arbitraire par LUNENFELD, dont nous reprenons la terminologie.

- Groupe I : oestrogènes urinaires dépassant 150 micro-grammes et prégnandiols au-dessus de 10 mg (dans certains cas : taux élevé de prégnanetriol), mais sans kystes palpables ou hypertrophie des ovaires.

- Groupe II : hypertrophie des ovaires, sans ou avec kystes palpables.

- Groupe III : hypertrophie des ovaires, kystes, distension de l'abdomen, nausées.

- Groupe IV : hypertrophie des ovaires, kystes, distension de l'abdomen, nausées, vomissements avec ou sans diarrhée.

- Groupe V : hypertrophie des ovaires, kystes, distension de l'abdomen, nausées, vomissements, diarrhée et ascite, et (ou) épanchement pleural.

- Groupe VI : hypertrophie des ovaires, kystes, distension de l'abdomen, nausées, vomissements ou (et) diarrhée, ascite et (ou) épanchement pleural et variations du volume sanguin, de sa viscosité et du temps de coagulation.

Les groupes I et II ne sont pas considérés comme des réactions secondaires défavorables.

Les groupes III et IV sont classés comme réactions légères ou moyennes, mais l'hospitalisation est nécessaire pour prévenir d'autres complications.

Les groupes V et VI nécessitent une hospitalisation d'urgence avec un contrôle thérapeutique du volume sanguin, de la viscosité et du temps de coagulation, ainsi que l'évacuation des épanchements péritonéal et pleural. Ce sont des groupes classés comme réactions sévères.

Les hyperstimulations biologiques ou cliniques discrètes restent les plus fréquentes et se retrouvent électivement dans les cas suivis de grossesse. Les hyperstimulations graves sont rarissimes mais redoutables.

CLINIQUE ET LABO.	PAS de RÉACTION CLINIQUE		RÉACTION PATHOLOGIQUE			
			DISCRÈTE		SÉVÈRE	
	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>V</u>	<u>VI</u>
Oestrogène > 150 µg/24h.	+	+	+	+	+	+
Pregnandiol > 10mg/24h.	+	+	+	+	+	+
Ovaire augmenté de volume		+	+	+	+	+
Kystes palpables.		?	+	+	+	+
Dilatation de l'abdomen.			+	+	+	+
Nausées			+	+	+	+
Vomissements				+	+	+
Diarrhée				?	+	+
Ascite					+	+
Hydrothorax					?	+
Modifications de : Volume sanguin, viscosité et temps de coagulation.						+
	Traitement Inutile		Observation		Hospitalisation	

CLASSIFICATION des CAS d'HYPERSTIMULATION
(B. LUNENFELD).

MORES et LUNENFELD ont publié deux cas :
1'un de thrombo-embolie nécessitant une amputation de membre, l'autre cérébrale mortelle.

La surveillance clinique et biologique des oestrogènes totaux avant l'injection d'HCG doit les réduire au minimum.

2) Les grossesses multiples :

Les grossesses multiples sont très fréquentes. GEMZELL a rapporté le premier, plusieurs cas de grossesses multiples, sa dernière statistique est assez troublante : 14 grossesses gémellaires et 9 grossesses multiples dont 2 à 3 foetus, 3 à 4 foetus, 1 à 5 foetus, 2 à 6 foetus et 1 grossesse à 7 foetus qui s'est terminée par un accouchement prématuré au 5ème mois. Les malades étaient traitées par HPG, LUNENFELD sur 78 grossesses obtenues par l'association HMG + HCG note 23 grossesses gémellaires, 5 triplés, 2 quadruplés et 1 fois des septuplés. TAYMOR sur 20 malades traitées par HMG + HCG obtient 9 grossesses à terme, 4 grossesses multiples dont 3 gémellaires. Le plus souvent ces grossesses multiples sont rapportées dans la littérature non médicale. La fréquence (25 à 50 %) diminuerait en attendant 2 à 3 jours entre HMG et HCG.

3) Les abortums :

Ils peuvent être dûs aux grossesses multiples, mais également une cause mécanique (hypoplasie utérine) ou endocrinienne (insuffisance du corps jaune) peut en être responsable. Leur fréquence est variable : 29 % selon LUNENFELD, 27 % selon GEMZELL et 10 % selon FERIN.

En définitive, l'association HMG et HCG est une méthode d'induction particulièrement valable. Certains lui reprochent son prix de revient élevé, encore qu'une grossesse chez une femme jusque là infertile, n'a pas de prix. D'autres reprochent les hyperstimulations, mais une surveillance et une posologie adaptée les évitent. Mais, c'est surtout la servitude que nécessite le traitement qui justifie l'emploi de produits plus maniables.

C'est pourtant le hasard qui a amené GREENBLATT à décélérer les propriétés inductrices ovulatoires du clomifène alors qu'il recherchait un anti-ovulatoire.

II - LE CITRATE DE CLOMIFENE

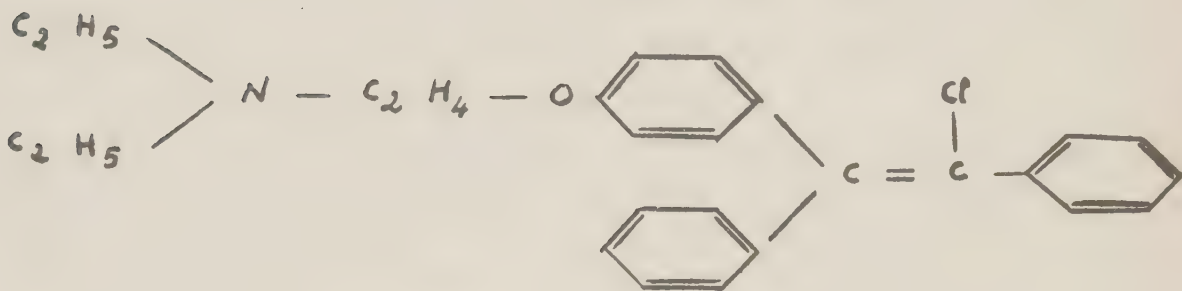
A) Historique

Les premières expériences animales faites sur le clomifène, en 1960 par HOLTKAMP, LERNER et collaborateurs, attribuaient au citrate de clomifène des propriétés anti-oestrogéniques et antigonadotrophiques. Les auteurs ont suggéré que ce nouvel agent pourrait être expérimenté en clinique comme contraceptif.

Cette indication a été cependant abandonnée à la suite des premiers rapports de GREENBLATT et collaborateurs en 1961. Le produit, au lieu d'inhiber l'ovulation, semblait allonger la durée de vie du corps jaune chez les femmes fertiles et provoquer l'ovulation dans certaines aménorrhées. Ces résultats par la suite devaient être confirmés par les données pharmacologiques, physiopathologiques et cliniques.

B) Nature du clomifène

Le clomifène ou MER 41 est une drogue non stéroïdienne, dont la formule s'apparente au chlorotrianisène (TACE) et au MER 29 ou tripanarol.



C) Mode d'action

Le mode d'action se dégage progressivement des expérimentations animales puis humaines. Il serait double :

- par son action oestrogénique faible, le clomifène agirait directement sur les structures hypothalamiques commandant la synthèse ou la libération des gonadotrophines hypophysaires. L'efficacité du clomifène dans les aménorrhées hypothalamiques, la présence de bouffées de chaleur sous traitement, plaident en faveur de cette hypothèse ; mais le temps de latence nécessaire à son efficacité s'explique mieux par le second mode d'action.

- par son action anti-oestrogénique surtout :

. les centres hypothalamiques sont très sensibles à l'effet feed-back négatif exercé à leur niveau par les oestrogènes endogènes. Le clomifène lèverait cette inhibition en modifiant le métabolisme des oestrogènes circulants et en rendant ceux-ci inactifs dans leur effet de rétro-action hypothalamique.

. l'hypothalamus libéré, induit une sécrétion FSH qui relance l'activité oestrogénique, avec pour un taux optimal : décharge ovulante de LH.

Plusieurs arguments viennent à l'appui de cette hypothèse : KASTNER a décelé dans le liquide folliculaire, un corps différent de l'oestradiol, le 17 bêta-oestradiol. ULLEREY pense que la décharge de FSH serait le fait d'oestrogènes spéciaux. Enfin, MARIC a pu prouver la diminution de la concentration oestrogénique au niveau de l'hypothalamus.

Dès lors, nous concevons la possibilité d'une phase de latence sous traitement ou la nécessité pour que le produit agisse, qu'il y ait une certaine activité oestrogénique ou que l'hypophyse soit excitable.

D) Méthodes d'emploi

Récemment, à la suite de travaux de SPELLAEY et de CARLSON ; il semble intéressant, pour juger de l'éventuelle activité du clomifène, de réaliser des dosages répétés de STH après hypoglycémie provoquée par insuline (une libération accrue de STH, une heure après l'injection d'insuline, serait un argument favorable à l'indication du clomifène.

- Au début de l'utilisation du clomifène, les cures étaient longues, plus de 10 jours, atteignant même 21 jours et plus à des doses de 100 mg par jour (BECK, 1966).

- Actuellement, il semble plus utile d'administrer le clomifène pendant 5 jours (KEMPERS) et même 3 jours (JONES) en commençant au 5ème jour d'un cycle spontané ou provoqué. Plusieurs cures sont parfois nécessaires à un cycle de distance : deux cures à 50 mg par jour pendant 5 jours, une troisième à 100 mg par jour. On recommande de ne pas dépasser la dose de 200 mg par jour et une dose totale de 1000 mg par cure.

Dans le traitement de la stérilité, en raison de la libération prédominante de FSH due au clomifène, on tend de plus en plus à associer, dès la phase de décalage thermique obtenue, les HCG à raison de 3 injections de 5000 U.I.

E) La surveillance thérapeutique

Elle est moins codifiée car :

- le décalage thermique est variable dans son apparition, soit 7 à 12 jours après le début du traitement, parfois plus ;

- les frottis vaginaux et l'aspect du col ne sont pas modifiés ;

- les modifications de la glaire sont inconstantes ;

- lorsque le plateau oestro-progestatif est atteint, le taux de pregnandiol est supérieur au taux habituel ;

- l'aspect ovarien doit être surveillé (toute augmentation de volume avec douleurs doit faire stopper le traitement).

Il semble que l'efficacité du produit s'atténue au fur et à mesure de la répétition des cures.

F) Les inconvénients

L'accident majeur est représenté par l'hyperstimulation ovarienne et les kystes. Aussi, la surveillance clinique tous les 2 ou 3 jours et le dosage d'oestriol dont le taux ne doit pas dépasser 90 à 100 gammas sont nécessaires. L'usage des cures courtes a diminué ces accidents.

Les autres troubles sont mineurs : troubles vasomoteurs consistant en bouffées de chaleur avec sueurs. Ces signes disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement. Quant aux troubles oculaires et cutanés signalés dans la littérature, ils sont actuellement exceptionnels puisque nous utilisons l'isomère qui n'est pas toxique.

Les inconvénients foetaux existent :

- grossesses multiples : cas des quadruplés de SHEFFIELD : ATLAY et PENNINGTON en 1971. Cependant, la fréquence est moins importante qu'avec les gonadotrophines.

- les abortums : ils existent dans environ 25 % des cas.

Il faut enfin citer une dernière substance qui n'a pas les inconvénients du clomifène : c'est le H 3452 ou F 6066 ou Cyclofénil.

III - LE CYCLOFENIL

A) Historique

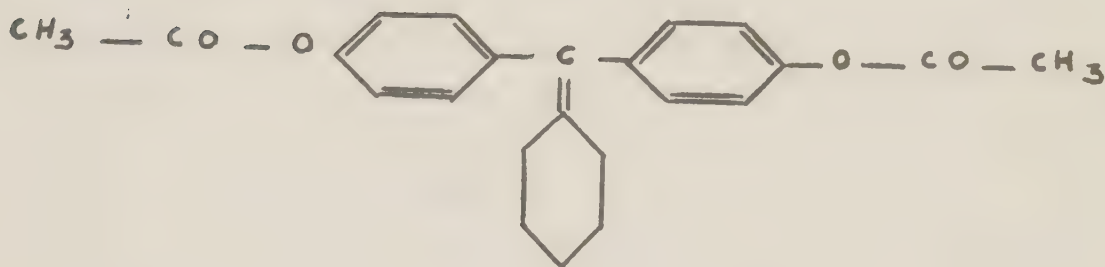
En 1946, MENTZER et DAT XUONG découvrent les premiers dérivés hormonaux du déhydroxystilbène.

En 1958, MIQUEL décèle les propriétés hormonales de ce cyclo-alkyldène.

En 1965, PERSON étudie cliniquement l'action du médicament.

B) Nature chimique

C'est un corps qui se rapproche du stilboetrol comme le clomifène. C'est le cyclo-hexylidène-méthane.



C) Mode d'action

Il est bien moins connu que pour le clomifène. Deux hypothèses peuvent être soulevées. L'action oestrogénique de ce produit étant très faible, il agirait :

- soit en améliorant la réceptivité ovarienne aux gonadotrophines, HAMGREENE et EMER JENSEN ont en effet remarqué une fixation rapide du cyclofénil marqué au C₁₄ sur le corps jaune.

- soit par action sur l'hypothalamus. Cette action se rapprochant de celle du clomifène, en supprimant l'action inhibitrice des oestrogènes circulants sur les zones hypothalamiques sensibles.

Une autre éventualité, serait la modification du rapport FSH/LH, en l'amenant à l'optimum d'efficacité ovulatoire.

D) Méthodes d'utilisation

La posologie idéale semble être de 400 à 800 mg par jour, soit 1 à 2 comprimés du 5ème au 14ème jour du cycle.

La surveillance du traitement, est la même que pour le clomifène. Les ovulations peuvent en effet avoir lieu soit en cours de traitement, soit 10 jours au plus après la fin du traitement.

E) Avantages

Il faut particulièrement insister sur l'innocuité absolue du produit. Chez la femme : aucune hyperstimulation ovarienne, aucune intolérance. Chez le fœtus : enfant unique, non malformé.

C'est le grand intérêt de ce produit, par ailleurs moins valable, bien que MERGER et COHEN aient obtenu de bons résultats.

- LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES -

[illegible]

L'induction chimique de l'ovulation est toujours envisageable dans la mesure où la gonade est présente et qu'elle possède un capital folliculaire suffisant. NETTER pense "qu'en y mettant le prix", il est possible d'induire l'ovulation si l'ovaire possède un stock folliculaire.

L'induction de l'ovulation doit absolument répondre à un grand principe souvent négligé dans ce type de traitement : primum non nocere. C'est-à-dire que les thérapeutiques agressives ne seront utilisées que dans les cas résistants et sur une base diagnostique précise.

- stérilités par anovulation :

. origine haute : hypothalamo-hypophysaire
à condition d'avoir vérifié le caractère fonctionnel.

. origine ovarienne : cyclodystrophie ovarienne en restant prudent en raison du risque d'augmentation de volume des ovaires. Pour certains : stérilité par anovulation en rapport avec une hypoplasie ovarienne.

- stérilité par insuffisance lutéale.

- abortums par insuffisance globale ou dissociée du corps jaune.

A) Méthodes médicamenteuses

1) le_cyclofénil

En raison de son inocuité absolue, il doit être retenu dans les anovulations ou les insuffisances lutéales.

2) le clomifène :

En cas d'échec du cyclofénil, il trouvera sa place en association avec les HCG.

3) les gonadotrophines :

Si les méthodes thérapeutiques précédentes échouent, elles peuvent être néanmoins une excellente préparation favorable aux gonadotrophines. Celles-ci sont réservées aux cas où l'hypophyse est particulièrement défaillante avec une insuffisance oestrogénique importante. Ce sera le cas des aménorrhées primaires ou des syndromes hypophysoprives non tumoraux.

B) Méthodes chirurgicales

C'est volontairement que nous avons placé les méthodes chirurgicales au rappel historique, car si la résection cunéiforme des ovaires était le traitement habituel du syndrome de STEIN-LÉVENTHAL ; la tendance actuelle est au traitement médical en particulier par le clomifène.

Il n'en reste pas moins vrai que c'est une méthode qui a donné de nombreux succès.

Dans notre série, nous y avons eu recours une fois. Après échec des différents inducteurs chimiques de l'ovulation, il a été pratiqué une résection des 2/3 des ovaires, technique qui nous semble la seule à retenir parmi les différentes méthodes chirurgicales qui ont été décrites. Celle-ci a été rapidement suivie d'une grossesse.

Nom Diagnostic	Age DE	E. D. S. F.			Traitement Inducteur.		Evolution
		A + E.	Phe.	Preg.			
BAC 35 St I		4,3 2,3	37 47	0,7 1,6	Clomifène	-	
BAI 25 Ab. R.	I.L.		25 28	0,7 0,3	Clomifène	-	
BAR. 26 St. I.					Clomifène + HCG	-	
BAR. 29 St. I	I.L.				Clomifène Clomifène + HCG HMG + HCG	- - -	
BEC. 23 St. II		2,35 1,05	36 50	0,62 4,20	Clomifène	-	
BER. 23 Ab. R.	I.L.				Clomifène + HCG	+	Ac. T. ♀ 2850g E.V.
BLA. 24 St. I.	I.L.	3,8 5,5	31 36	0,3 0,2	Clomifène + HCG	-	
BOL. 19 Ab. R.	I.L.	2,86 3,42	49 44	3,5 9,4	Clomifène	-	
BOT. 26 Ab. R.	I.L.				Clomifène + HCG	+	Ac. T. ♀ 2640g E.V.
BRU. 23 St. I.		4,45 0,96	45 51	0,81 3,20	Clomifène + HCG HMG + HCG	- +	Grossesse en cours.
BYH. 25 St. I.		3,9 1,8	11 13	0,4 0,2	HMG + HCG	+	Grossesse en cours.
CAI. 27 St. I	I.L.	2,7 2,4	33 43	3,1 6,5	Clomifène Clomifène + HCG	- -	
CHA. 22 St. II		5,15 3,54	90 44	1,60 3,53	Cyclofenil Clomifène	- -	
CLE. 22. Ab. R.	I.L.	4,3 1,6	17 23		Clomifène + HCG	+	Abortum à 2 mois 1/2.

Nom Age Diagnostic.	BE	E. D. S F.			Traitement Inducteur	Résult. -tér.	Evolution.
		A + E	Pr.	Pr.			
COI. 24. St II		4,2 2,9	44 70	0,6 44	Cyclof. + HCG Clomifène + HCG	- +	Ac.T. ♀ 4050g. E.V.
CUV. 27 St. I.	I.L.	9 3	29 48	0,8 2,4	clomifène Clomifène + HCG	- -	
CUV. 26 St. I		5,17 1,90	60 42	0,83 0,50	clomifène	-	
DAM. 25 St. II.	F.L.	5,3 2,77	46 63	0,83 4,5	clomifène	-	
DEF. 22 St. II					Cyclofénil. clomifène	- -	
DEG. 24 St. I.	F.L.	5,26 1,71	27 32	0,58 0,92	Clomifène + HCG	-	
DEL. 24 Ab. R.		2,62 2,06	60 79	0,54 1,25	Cyclofénil clomifène + HCG	- -	
DEL. 29 St. I.	I.L.				clomifène	-	
DEN. 30 Ab. R.					Cyclofé. + HCG Clomifène + HCG	- -	
DER. 18 Ab. R.	I.L.				Cyclofénil	-	
DES. 23 St. I.	I.L.	4,1 1,8	28 34	0,2 3,5	Cyclofénil. clomifène	- +	Ac.T. ♀ 2750g. E.V.
DET. 21 St. II.		2,6 3,5	7 23	2,2 3,2	Cyclofénil.	+	Abortum à 4 semaines.
DEV. 21 St. II.					clomifène	-	
DIN. 24 St. II	I.L.	10,20 4,4	10 35	0,85 5,2	Cyclofénil.	-	

Nom Age Diagnostic	BE	E.	D.	S.	F.	Traitement inducteur		Évolution.
		A + E	Phé.	Preg.				
DOL. 21 St. I.						cyclofénil.	-	
DOU. 21 St. I.	F.L.					cyclofénil.	+	Grossesse en cours.
DRE. 32 St. II.	I.L.	4,10 1,2	8 32	4 10,3		clomifène clomifène + HCG	- -	
DUB. 33 St. I.						clomifène	-	
DUL. 25 St. I.		7,29 3,40	45 55	964 1,20		clomifène + HCG	-	
DUM. 32 St. I.						clomifène + HCG	+	Ac. T ♂ 3280g E.V.
DUP. 22 St. I.	IL.					Cyclofénil. clomifène	- -	
DUT. 26 St. II.	IL.	13,4 3,5	10 6	1 0,3		clomifène	-	
EBE. 24 St. II.	F.L.	5,8 2,6	8 60	1,40 6,8		cyclofénil.	+	Ac. P. ♀ 2900 E.V.
ELI. 29. Ab. R.	I.L.	5,8 1,5	Traces 24	0,6 0,7		clomifène + HCG	+	Ac. T. ♂ 3270g E.V.
ELM. 18 St. I.						HMG + HCG	-	
FAN. 24 Ab. R.		5,9 2,4	31 62	2,6 11,1		clomifène + HCG	+	Ac. T ♂ 4240g E.V.
FEC. 27 St. I.	F.L.	7 1,8	27 40	2,7 3,8		clomifène + HCG HMG + HCG	- +	Ac. T ♂ 3000g E.V.
FON. 30 St. II.	IL.	3,8 3,5	30 33	0,65 2,64		clomifène + HCG	+	G.E.U.

Nom Age Diagnostic	B.E.	E. D. S. F.			Traitement inducteur.		Évolution.
		A+E.	Phe.	Preg.			
FOU. 24 St. I.	I.L.	5,2 1,2	11 24	0,95 1,77	Clomifène	-	
GAI. 21 St. I.		3,45 3,30	31 36	0,38 0,51	Cyclofenil	-	
GAR. 25 St. II		6,4 3,4	26 52	5,3 9,6	Cyclofenil cyclofenil	+ -	Ac. T. ♂ 3250g. E.V.
GEF. 29 St. I.		0,6 0,3	5 8	0,7 1,6	Clomifène HMG+HCG	- -	
GEN. 20 St. I.					cyclofenil	-	
GEN. 29 St. II.		5 1,7	30 24	1,7 7,2	HMG+HCG	+	Ac. T. ♀ 3360g. E.V.
GOD. 24 St. I.		0,55 0,45	28 52	0,1 0,1	Clomifène	+	Ac. T ♀ 2520g. E.V.
GOL. 22 St. I.	I.L.	5,66 4,90	14 46	0,38 0,50	Clomifène	-	
GRÉ. St. II.		3,34 0,63	46 111	0,30 0,40	Cyclofenil Clomifène	- -	
GAI. 24 St. I.	F.L.				Cyclofenil	-	
GUI. 25 St. I.		12,04 5,45	94 83	0,82 1,20	Clomifène + HCG	-	
HEB. 21 St. I.	I.L.	1,3 0,4	11 16	0,8 0,5	Clomif. + HCG HMG + HCG	- +	Ac. P ♀ 2580g. E.V.
HEU. 24 St. I.	I.L.				Cyclofenil	-	
HUG. 20 St. I.					Cyclofenil.	-	

Nom Age Diagnostic	B.E.	E. D. S. F.			Traitement Inducteur.		EVOLUTION.
		A+E.	Phé.	Preg.			
JAN. 30 St. I.		7 3,77	39 88	2,16 8,45	Clomifène	-	
JOA. 26 St. I.	I.L.	7,8 2,2	32 43	1 2,9	Clomifène + HCG HMG + HCG	- -	
LAV. 23 St. I.	I.L.	3,79 2,24	59 71	1,09 2,81	Cyclofénil Clomifène + HCG	- -	
LEB. 25 St. I.		7,2 2,6	38 51	0,4 0,8	Clomifène	-	
LEF. 25 St. II.	F.L.	3,9 1,2	6 30	0,6 1,1	Cyclofénil Clomifène + HCG	- -	
LEL. 30 Ab. R.	I.L.	3 2,2	21 30	1,5 5	Clomifène + HCG	+	Abortum à 3 mois.
LEN. 28 St. I.	F.L.	2,7 1,6	18 28	0,4 0,5	Clomifène HMG + HCG	- +	Ac.T ♂ 2550g. E.V.
LES. 28 St. II.	F.L.	4,2 2,8	36 46	0,8 5	Clomifène	-	
MAE. 25 St. II.		5,5 2,2	17 52	0,7 1,4	Clomifène + HCG	+	GEU à 2 mois.
MAN. 24 St. II					Clomifène Cyclofénil. + HCG	+ -	Abortum à 4 mois 1/2.
MAR. 31 Ab. R.		2,15 0,45	5 14	0,34 1,45	EDSF HMG + HCG	+ +	ALP. ♀ d.c.d. Ac.T. ♂ 3170g. E.V.
MAR. 40 St. II.	I.L.				Cyclofénil.	-	
MAR. 26 St. I.					Clomifène + HCG Cyclofénil. + HCG	- -	
MAR. 27 St. I.	I.L.	4,6 -	23 71	0,7 1,1	Cyclofénil + HCG	-	

Nom Age Diagnostic	B.E.	E.	D.	S.	F.	Traitement inducteur.		Évolution.
		A + E.	Phé.	Preg.				
MAR. 34 St. II.		2,8 1,8	35 35	5,8 7,9		Clomifène HMG + HCG	- -	
MAU. 41 St. II.						Cyclofenil. Clomif. + HCG HMG + HCG	- - -	
MEL. 30 St. I.		4,9 2,6	27 23	1,1 0,5		Clomifène HMG + HCG.	- -	
MIR. 24 Ab. R.	I.F.	8,9 1,5	30 28			Clomifène + HCG	-	
MON. 36 Ab. R.		3,21 0,95	6 8	0,25 1,68		HMG + HCG	-	
NET. 27 St. II.	F.L.	4,5 -	45 45	4,5 7,5		Clomifène	-	
NOL. 34 St. I.		5,14 1,84	70 75	3,9 9,36		Clomifène.	-	
OBI. 39 Ab. R.		3,8 1,5	23 29	5,2 10,2		Clomifène + HCG	-	
OGE. 30 St. I.		6,20 3,02	46 87	3,35 5,52		Cyclofenil + HCG clomifène + HCG	- -	
ORI. 32 Ab. R.	I.L.	4,32 2,08	17 25	0,60 0,24		Clomifène	-	
PAZ. 28 St. I.						Clomifène Clomifène + HCG HMG + HCG	- - -	grossesse après résection cunéiforme
PEL. 21 St. II.	I.L.	22,4 6,5	25 40	0,7 0,2		Cyclofenil.	-	
PET. 24 St. II.	I.L.	1,6 1,1	20 21	0,3 0,7		Clomifène Cyclofenil	- -	
PET. 30 St. II.		2,74 1,53	54 136	0,46 0,65		Clomifène + HCG	+	Grossesse en cours.

Nom Age Diagnostic	B.E.	E. D. S. F.			Traitement inducteur		ÉVOLUTION.
		A + E.	Phé.	Preg.			
POC. 23 St. II.	I.L.				Cyclofenil	+	Grossesse en cours.
PRE. 23 St. II.		4,4 2,2	42 22	1,2 6,3	Clomifène + HCG	-	
RIQ. 27 St. I.	I.F.	4,46 2,93	74 99	1,14 1,45	Clomifène HMG + HCG.	- -	
SAL. 29 St. II.		3,1 4,2	55 63	3,5 11,6	Clomifène Clomifène + HCG	- -	
SEN. 32 St. I.	F.L.				Cyclofenil	+	Ac.P. mort né mûre ♂ 2600g.
SIB. 33 St. I.		5,4 1,7	24 41	0,4 1,60	Clomifène Cyclofenil	- -	
SPT. 27 St. I.		10,64 1,59	46 76	1,62 3,63	Clomifène + HCG	-	
SOM. 30 St. I.		3,2 2,4	37 56	1,6 2,4	Cyclofenil Clomifène + HCG	- +	Grossesse en cours.
SOU. 26 St. II.	I.L.	10,54 2,83	68 75	0,71 1,91	Cyclofenil Clomifène	- -	
SUE. 29 Ab. R.	I.L.	2,1 2,3	30 47	2,1 1,5	EDSF HMG + HCG	+ +	Ab. à 2 mois 1/2. Ac.T. ♂ 3750g E.V.
TAB. 26 St. I.		4,37 1,76	45 65	1,5 4,90	Clomifène	+	Grossesse en cours.
TAN. 32 St. II.		3,8 3,2	53 96	1,3 11,6	Cyclofenil	+	Abortum à 2 mois 1/2
TEM. 33 St. I.	I.F.	5,1 4,1	15 12	0,7 0,5	Clomifène HMG + HCG	- -	
THE. 29 St. I.		3,8 2,5	11 16	3,1 8	Cyclofenil + HCG Clomifène + HCG	- -	

Nom Age Diagnostic	BE	E. D. S. F.			Traitement inducteur.		Évolution.
		A+E.	Phé.	Preg.			
TRA. 25 St. I.	I.F.L.	2,52 0,39	28 50	0,62 1,65	Clomifène Clomifène + HCG	- -	
TRE. 28 Ab. R.	I.L.	5,3 0,9	17 25	0,9 4,8	Clomifène + HCG	+	Ac. T. ♀ 3080g. E.V.
TRO. 20 St. I.					Cyclofenil	-	
VAN. 22. St. II.					Cyclofenil	-	
ViL. 31 St. I.		- 5	30 80	5 4,5	Clomifène Cyclofenil	+ -	Ac. T. ♀ 3030g. E.V.
ViN. 26 St. I.	I.L.	9,54 3,32	33 60	0,49 0,54	Clomifène + HCG	-	
ViV. 26 St. II	I.L.				Cyclofenil	-	
ZOU. 25 St. II.		5,6 2	5 10	1,3 0,4	Clomifène	+	G.E.U.

- OBSERVATIONS -

-:-:-:-:-

Obs. N°1 Mme BER... Col... 23 ans abortums à répétition.

1969 : grossesse normale - Accouchement normal.

1970 - 1971 : abortums suivis de curetage.

1972 : consultation : spanioménorrhée -
dysménorrhées. Courbe thermique plate.
Examen gynécologique : gros ovaires
kystiques. Traitement oestro-progestatif :
6 mois. Spanioménorrhée persistante à
l'arrêt.

- Octobre : cyclofénil : 800 mg du 5ème au
10ème jour du cycle : sans résultat (courbe
thermique plate - spanioménorrhée).

1973 :

- Février : clomifène 100 mg du 5ème au 9ème
jour et HCG 1500 U.I. x 5. Décalage thermi-
que et retard de menstruation.

Grossesse débutant durant le même cycle
(D.R. : 2 février).

. traitement protecteur systématique : pro-
gestérone retard et diéthylstilboestrol :
15 jours.

. dosages hormonaux

- taux de prégnandiol normal à 10,16 et
22 semaines.

- taux de phénolstéroïdes à 16 semaines
insuffisant (960 gammas par 24 heures)

- oestriol normal à 24, 34 et 37 semaines.

Amnioscopie à la 39ème semaine : liquide clair.

- Novembre : accouchement normal à terme.
Enfant du sexe féminin, poids : 2850 g,
Apgar 10/10. Examen normal.
Délivrance : placenta bipartita. Suites de
couches normales.

Obs. N°2 Mme BOT... Mar... 26 ans abortums à répétition.

1966-1968 : abortums précoces.

1970 : consultation : cycles réguliers 28 jours.
BE : insuffisance lutéale, HSG : normale
Traitement séquentiel : 4 mois.

- Août : clomifène 50 mg du 5ème au 10ème jour
et HCG 5000 U.I. les 14è, 17è, et 21è jours.
Menstruation à la date prévue.
- Octobre : grossesse (D.R. : 22 Septembre) un
mois après le traitement inducteur.
Dosages hormonaux : à 6 semaines insuffisance
en prégnandiol (4,6 mg) et en phénolstéroïdes
(75 gammas par 24 heures). Traitement
hormonal substitutif : 1 mois (Progestérone,
diéthylstilboestrol, éthinylœstradiol.
A 12 semaines : seul le prégnandiol est légèrement
insuffisant : 5,1 mg par 24 heures.
- Décembre : à 3 mois de grossesse : phlébo-
thrombose du membre inférieur gauche -
héparinothérapie. Dosages hormonaux : à
16 semaines : insuffisance en prégnandiol
et phénolstéroïdes. Normal à 20 semaines.

1971 :

Dosage d'oestriol : normal à 35, 37 et 38
semaines.

- Juin : accouchement à terme d'un enfant de

sexe féminin pesant 3 640 g, Apgar 10/10, taille : 51 cm, normal. Suites de couches normales.

- Juillet ; chez la petite fille : souffle systolique au 2ème espace intercostal gauche en rapport avec la persistance de la communication botaliennne.

- Septembre : nouvelle grossesse, non induite.
1972 :

Accouchement à 8 mois et demi d'un enfant de sexe féminin. Après le retour de couches
Contraception.

Obs. N°3 Mme BRU... Hél... 23 ans Stérilité primaire

1972 : spanioménorrhée depuis 4 ans et demi.
dystrophie scléro-kystique : traitement oestro-progestatif : 4 mois.

1973 :

- Avril : E.D.S.F. : insuffisance globale.
- Juillet : clomifène 100 mg du 5ème au 10ème jour et HCG 5000 UI les 15è, 17è et 21è jours, pendant 3 cycles, menstruations régulières dans leur apparition.
- Novembre : HMG 150 UI-FSH du 6è au 12è jour et HCG : 3000 UI les 13è et 16è jours du cycle.

Grossesse le même cycle - Traitement protecteur systématique pendant 15 jours.

1974 :

- Janvier : kyste fonctionnel de l'ovaire droit. Dosages hormonaux : taux de phénolstéroïdes insuffisant : 215 gammas à 12 semaines, la grossesse se poursuit.

Obs. N°4 Mme BYH... Lou... 25 ans Stérilité primaire

1973 :

Bilan d'une aménorrhée secondaire après une spanioménorrhée depuis l'âge de 17 ans.

3 ans de mariage avec rapports normaux.

Examen morphologique normal.

Examen gynécologique : galactorrhée bilatérale, utérus petit, courbe thermique anovulatoire.

Gonadotrophines urinaires totales : 5 U.S. positif.

E.D.S.F. : insuffisance globale

Coelioscopie : tractus génital interne normal.

Un premier essai de traitement inducteur : HMG + HCG sans résultat.

1974 :

- Janvier : HMG : 5è au 17è jour : 41 ampoules et HCG : 5000 UI 1è 19è jour, 1500 UI les 23è et 25è jours. Décalage thermique au 20è jour où les rapports sexuels sont conseillés (température à 37°C, glaire abondante, filance : 13 cm, cristallisation en feuille de fougère).

- Février : Diagnostic immunologique de grossesse positif, la grossesse se poursuit.

Obs. N°5 Mme CLE... Ed... 22 ans Abortums à répétition.

1971 : rétention d'oeuf mort suivi de curetage.

1972 : abortum suivi de curetage. Spanioménorrhée avec hypoménorrhée, oestro-progestatif pendant 3 mois, régularise le cycle.

HSG : utérus hypoplasique.

EDSF : faible réponse folliculo-lutéinique.
Traitement oestro-progestatif pendant 6 mois :
amélioration du tractus génital.

1973 :

- Août : traitement inducteur : clomifène 100 mg du 5^e au 10^e jour et HCG : 5000 UI 2 injections.

Grossesse le même cycle (DR : 3 Août). Traitement protecteur systématique : progestérone retard : 15 jours. Dosages hormonaux à 5 semaines : insuffisance importante en phénols-téroïdes : 65 gammas par 24 heures. Traitement substitutif : Ethinyloestradiol : 500 gammas 2 fois par jour.

- Octobre : douleurs hypogastriques, métrorragies, galactorrhée bilatérale. Nouvel abortum suivi de curetage.

Obs. N°6 Mme COI... Fra... 24 ans Stérilité secondaire.

1971 :

- Janvier : abortum à 3 mois de grossesse suivi de curetage, habituellement : menstruation tous les 30-32 jours.

EDSF : insuffisance lutéale - Traitement dydrogestérone : 5 mg du 14^e au 25^e jour.

1972 :

- Avril et Mai : cyclofénil 800 mg du 5^e au 10^e jour et HCG 5000 UI 2 injections - sans résultat.

- Juillet et Août : clomifène 100 mg du 5^e au 10^e jour et HCG 5000 UI 2 injections, menstruation.
- Septembre : grossesse 1 mois après le traitement inducteur. Traitement protecteur systématique : progestérone retard 15 jours
Dosages hormonaux : à 7 semaines : prégnandiol, légèrement insuffisant à 4,8 mg ;
traitement protecteur prolongé de 15 jours.
A 13 semaines dosages hormonaux normaux.

1973 :

- 2^eme et 3^eme examens prénataux normaux.
Dosage d'oestriol à 36 semaines : 18 000 gammas par 24 heures normal. Amnioscopie à la 40^e semaine : liquide amniotique clair.
- Juillet : accouchement à terme - épisiotomie.
Naissance d'un enfant de sexe féminin, Apgar 9/10 ; poids : 4050 g. Examen :
signe d'ORTOLANI bilatéral, pas de problème chez la mère.

Obs. N°7 Mme DES... Dan... 23 ans Stérilité primaire - anovulation.

1970 :

- Irrégularités menstruelles depuis 3 ans.
Examen gynécologique : utérus hypoplasique.
B.E. et frottis vaginaux : en faveur d'un cycle anovulatoire (absence de phase lutéale),
Dosage de LH : inférieur à 10 UI par litre.
- Novembre : cyclofénil 800 mg du 4^e au 9^e jour, 3 cycles ; sans résultat.

1971 :

- Avril à Juin : traitement séquentiel.
- Novembre : EDSF : insuffisance folliculinique du corps jaune.

1972 :

- Janvier : clomifène : 100 mg du 5^e au 10^e jour.
- Février : clomifène 50 mg du 5^e au 10^e jour
Courbe diphasique, mais plateau d'hyperthermie insuffisant. Menstruations régulières.
- Novembre : clomifène : 50 mg du 5^e au 10^e jour : 3 cycles.

1973 :

- Mai : début de grossesse (DR : 29 Avril),
soit 4 mois après le dernier traitement inducteur.

1974 :

- Janvier : accouchement à terme d'un enfant de sexe féminin, pesant 2750 g, Apgar 10/10
Examen normal. Au 3^e jour : ictère physiologique intense. Suites de couches normales.
Contraception après le retour de couches.

Obs. N° 8 Mme DET... Hél... 21 ans Stérilité secondaire.

1968 :

Grossesse normale - nouveau-né décédé quelques jours après la naissance.

Examen gynécologique normal.

H.S.G. : pas d'anomalie.

1971 :

- Avril : EDSF : insuffisance globale.
- Juillet : cyclofénil 800 mg du 5^e au 10^eme jour. Sans résultat. Courbe thermique : plateau d'hyperthermie insuffisant.
Mari : oligo-asthénospermie traitée par l'aspartate d'arginine.

1972 :

- Mai : cyclofénil : 800 mg du 5^e au 14^e jour. Température à 37°1 : insémination artificielle, pas de menstruation. Grossesse le même cycle.
- Juin : douleurs abdominales, métrorragies. Abortum précoce à 4 semaines, suivi de curetage.

Obs. N° 9 Mme DOU... Mar... 21 ans Stérilité primaire

1972 :

- Juin : mariée depuis 2 ans ; menstruations régulières tous les 28-30 jours ; syndrome prémenstruel. Utérus rétro-fléchi, glaire cervicale cristallisée en feuille de fougère. Traitement séquentiel : 3 cycles - peu de résultats.
- Septembre : BE au 22^e jour : stade folliculo-lutéinique débutant. Courbe thermique : décalage tardif et plateau court.
Mari : asthénospermie traitée par arginine.

1973 :

- Février : cyclofénil : 800 mg du 5^e au 9^e jour ; menstruation normale.

- Mars : grossesse (DR : 2 Mars) donc au cycle suivant le traitement inducteur. Traitement protecteur. Progestérone pendant 15 jours. Dosages hormonaux à 11 et 23 semaines : normaux.
La grossesse se poursuit.

Obs. N° 10 Mme DUM... Mad... 32 ans Stérilité primaire

Mariée depuis 3 ans. Appendicite et péritonite à 13 ans.

1970 : réglée tous les 28-30 jours pendant 3 jours. Courbe thermique : ovulation tardive.

Mari : oligo-asthénospermie traitée par arginine et clomifène. Amélioration du spermogramme.

1972 :

- Février, Mars, Avril : insémination après centrifugation du 'sperme, suivie d'une injection d'HCG 5000 UI les 15^e et 18^e jours du cycle : pas de résultat.

- Mai : traitement inducteur : clomifène 100 mg par jour, pendant 5 jours. Insémination suivie d'une injection d'HCG 5000 UI
Grossesse 3 mois après (DR : 14 Août).
Dosages hormonaux à 10 semaines de grossesse : normaux.

Examens prénataux normaux.

1973 :

- Mai : terme dépassé
- Juin : après échec de plusieurs tentatives de déclenchement du travail, le recours à la césarienne aurait pu être envisagé en raison du caractère précieux de cette grossesse. Mais les examens de surveillance : frottis, dosages d'oestriol étaient normaux.

Accouchement à la 43^è semaine de grossesse.
Expulsion assistée à la ventouse obstétricale d'un enfant de sexe masculin pesant 3280 g. Apgar 10/10. Examen normal. Ictère au 2^{ème} jour. Exosanguino-transfusion.
Après le retour de couches : contraception.

Obs. N°11 Mme EBE... Nic... 24 ans Stérilité secondaire

1968 : abortum

1970 : examen gynécologique normal. Courbe thermique plate. EDSF : stimulation satisfaisante. Spermogramme normal.

- Décembre : Cyclofénil : 800 mg du 4^è au 11^è jour. Grossesse le même cycle (DR : 19 Décembre). Traitement protecteur systématique : progestérone retard.

1971 :

Dosages hormonaux : à 5, 10, 17, 22 et 29 semaines : normaux.

- Août : accouchement prématuré à 8 mois d'un enfant de sexe féminin pesant 2900 g.

- Septembre : phlébo-thrombose du post-partum.

Obs. N°12 Mme ELI... Ag... 29 ans Abortums à répétition.

1966 : grossesse et accouchement normal d'un enfant de sexe masculin de 3480 g.

1969-1971 : abortums suivis de curetage.

1971 : menstruations régulières. Examen gynécologique : utérus rétro-dévié.

B.E. : insuffisance globale.

E.D.S.F. : insuffisance globale.

Traitement oestro-progestatif pendant 3 mois.

- Août : clomifène : 50 mg du 7^e au 15^e jour et HCG 5000 UI le 1^{er}, 3^e et 5^e jour après le décalage thermique.

Grossesse le même cycle (DR : 14 Août) et kyste de l'ovaire droit.

Dosages hormonaux : à 7 semaines : insuffisance en phénolstéroïdes : 75 gammas par 24 heures. Traitement substitutif. Dosages de contrôle : normaux. Oestriol à 29 semaines : normal (5650 gammas par 24 heures).

1972 :

- Mai : accouchement normal à terme d'un enfant de sexe masculin pesant 3270 g. Apgar 10/10. Normal.

Obs. N°13 Mme FAN... Mon... 24 ans Abortums à répétition.

1972 : 2 abortums spontanés à 8 et 6 semaines.

Menstruations tous les 32 jours.

Hypoplasie génitale avec surtout hypoplasie utérine. H.S.G. : utérus hypoplasique.

Traitement : Ethinyl-oestradiol et acétate de chlomidinone pendant 3 mois ; amélioration de l'état utérin et menstruations tous les 29 jours.

EDSF : satisfaisante.

- Juillet : clomifène 100 mg du 5^e au 10^e jour et HCG 5000 UI : les 15^e, 17^e et 19^e jours. Grossesse 3 mois plus tard (DR : 3 Octobre) traitement protecteur systématique : progestérone retard pendant 15 jours. Dosages hormonaux à 10 semaines : normaux.

1973 :

- Juillet : accouchement normal à terme d'un garçon de 4240 g. Apgar 10/10. Examen normal. Suites de couches normales et apyrétiques.

Obs. N° 14 Mme FEC... Fra... 27 ans Stérilité primaire.

1971 : bilan de la stérilité.

Mariée depuis 18 mois. Menstruations irrégulières parfois 10 jours de retard. Examen gynécologique : utérus petit antéfléchi. Col sain. Courbe température : plateau d'hyperthermie court. Glaire cervicale : pas de cristallisation.

HSG : petit utérus ; EDSF : insuffisance globale.

Traitement : dydrogestérone 5 mg du 14^e au 25^e jour, pendant 3 mois.

Spermogramme normal.

1972 :

- Janvier : clomifène 50 mg du 5^e au 15^e jour et HCG 5000 UI 2 injections. Pas de résultat.
- Mars : HMG : 2 ampoules du 5^e au 15^e jour et HCG 5000 UI les 17^e, 19^e, et 21^e jours.
 - . au 17^e jour : cristallisation en feuille de fougère.
 - . au 19^e jour : dosage rapide d'oestriol : 115 gammas
 - . au 28^e jour : phénolstéroïdes : 158 gammasMenstruation.

Grossesse 2 mois après (DR : 17 Mai).

Traitement protecteur : progestérone retard 1 mois. Dosages hormonaux à 10 semaines : normaux.

1973 :

- Février : accouchement à terme d'un enfant de sexe masculin pesant 3000 g. Apgar 9/10 et 5 minutes après aspiration et oxygénation : Apgar 10/10. Suites de couches normales.

Obs. N°15 Mme FON... Dan... 30 ans Stérilité secondaire.

1965 et 1968 : 2 abortums provoqués. Régulée régulièrement - utérus rétroversé. Douleurs pelviennes importantes. Ligamentopexie (PELLANDA-POLLOSSON) : disparition des douleurs.

1969 :

Examen de la glaire au 15^e jour : cristallisation imparfaite atypique. B.E. : aucune imprégnation progestéronique. Frottis vaginaux : carence lutéale. EDSF : hyperandrogénie associée à une insuffisance globale
Traitement : noréthindrone 5 mg du 5^e au 25^e jour pendant 4 cycles.
Spermogramme normal.

1970 :

- Juillet et Août : clomifène 100 mg du 5^e au 9^e jour, sans résultat.
- Décembre : clomifène 100 mg du 5^e au 9^e jour et HCG 1500 UI les 2^e, 4^e et 6^e jours après le décalage thermique.

1971 :

Début de grossesse 5 mois après le traitement inducteur, un mois après : grossesse extra-utérine en Yougoslavie.

Obs. N°16 Mme GAR... Jan... 25 ans Stérilité secondaire

1970 : abortum à 2 mois de grossesse suivi de curetage.

1971 : bilan de la stérilité secondaire.

Mariée depuis 16 mois, menstruations régulières. Examen gynécologique : utérus antéfléchi de volume normal. Glaire cervicale : au 15^e jour : cristallisation en feuille de fougère. Courbe thermique : plateau d'hyperthermie de mauvaise qualité, en faveur d'une dysovulation.

EDSF : satisfaisante.

Traitement : dydrogestérone pendant 4 mois.

1972 :

- Juin : cyclofénil : 800 mg du 5^e au 10^e jour
Grossesse le même cycle (DR : 24 juin).

Traitement protecteur : acétate de chlormadnone pendant un mois.

1973 :

- Avril : après épisiotomie, accouchement à terme d'un enfant de sexe masculin, poids : 3250 g, normal.

- Octobre : désir d'une nouvelle grossesse.
Cyclofénil : 800 mg du 5^e au 10^e jour et
dydrogestérone 5 mg du 15^e au 21^e jour.

Obs. N° 17 Mme GEN... Fra... 29 ans Stérilité secondaire

1968 : abortum à 2 mois et demi de grossesse suivi de curetage.

1969 : grossesse et accouchement à terme avec forceps d'une fille de 2900 g, décédée à 8 mois : tumeur cérébrale.

1971 : bilan de la stérilité.

Menstruations irrégulières : tous les 30 à 40 jours. Hirsutisme. Examen gynécologique : utérus en position indifférente, ovaires non perçus.

HSG : normale.

EDSF ; insuffisance folliculinique du

corps jaune.

1972 :

- Janvier : HMG les 7^e, 9^e et 13^e jours et HCG 5000 UI les 14^e, 16^e et 18^e jours. Grossesse 2 mois après (DR : 27 mars). Traitement protecteur systématique : progestérone retard, 15 jours. Dosages hormonaux : à 8 et 11 semaines : normaux.
- Novembre : relâchement douloureux des symphyses.
- Décembre : amnioscopie : liquide claire, membranes fissurées. Accouchement à terme après épisiotomie d'un enfant de sexe féminin, poids : 3360 g, Apgar 10/10. Normal. Suites de couches normales.

1973 :

- Avril : nouvelle grossesse. A deux mois et demi, galactorrhée bilatérale, métrorragies. Abortum suivi de curetage.

Obs. N° 18 Mme GOD... Ber... 24 ans Stérilité primaire

- 1967 : Aménorrhée après un choc émotif (père décédé).
- 1968 : spontanément un mois après son mariage en Septembre, menstruation, puis de nouveau aménorrhée.
- 1969 : hospitalisation dans le service pour bilan d'une stérilité primaire avec aménorrhée secondaire. Maigreur importante faisant évoquer une origine psychogène. Examen : utérus atrophique rendant la biopsie impossible. Dosage des gonadotrophines urinaires totales : négatif à 5 U.S. Dosage du facteur LH : réaction négative, donc

inférieure à 10 U.I. par litre d'urines.
Traitement oestro-progestatif : menstrua-
tions régulières.

1970 :

- Mai : EDSF : insuffisance lutéale
- Novembre : clomifène 50 mg du 5^e au 10^e jour
Sans succès.

1971 :

- Janvier : clomifène : 100 mg du 5^e au 10^e
jour. Echec.

1972 :

- Août et Septembre : clomifène 100 mg du 5^e
au 10^e jour. Grossesse un mois après (DR :
21 Octobre).

1973 :

Dosages hormonaux, à 11 semaines : phénolsté-
roïdes légèrement insuffisants à 210 gammas
par 24 heures.

- Juillet : rupture prématurée des membranes,
signe de TARNIER : liquide amniotique clair.
Le jour même, accouchement normal à terme
d'un enfant de sexe féminin, poids : 2520 g,
Apgar 10/10. Examen normal.

Délivrance spontanée mode DUNCAN. Suites de
couches normales.

Obs. N°19 Mme HEB... Fra... 21 ans Stérilité primaire.

Réglée régulièrement. Tractus génital normal
B.E. au 24^e jour du cycle : hyperfolliculinie
relative avec absence de lutéinisation, pour-
rait correspondre à une anovulation.

EDSF : insuffisance globale.

1970 :

- Juin : clomifène 100 mg du 5^e au 10^e jour et 5000 UI d'HCG, sans résultat, de même en Juillet, Août, Septembre.
- Novembre : coelioscopie : utérus hypoplasique, ovaire gauche normal, ovaire droit kystique. Existence de cicatrices ovulatoires.

1971 :

- Mai : HMG et HCG les 16^e, et 19^e jours du cycle. Grossesse le même cycle (DR : 27 Mai) Traitement protecteur : progestérone retard, 15 jours. Dosages hormonaux à 12 semaines : insuffisance en phénolstéroïdes à 170 gammas par 24 heures. Traitement diéthylstilboestrol ; à 18 semaines : taux normaux.

1972 :

- Février : accouchement prématuré à la 37^e semaine d'un enfant de sexe féminin pesant 2580 g et ayant crié au bout de 5 minutes après manoeuvres de réanimation. Apgar à la 1^{ère} minute : 2/10 et 5 minutes après 8/10. Examen : souffle systolique évoquant une communication inter-ventriculaire avec cyanose des extrémités. Radio thoracique : cardiomégalie. Quelques jours après : disparition du souffle correspondant à l'obstruction du foramen. Délivrance spontanée mode DUNCAN. Liquide amniotique légèrement teinté. Suites de couches normales.

1973 :

Nouvelle grossesse sans induction de l'ovulation.

Obs. N°20 Mme LEL... Chr... 30 ans Abortums à répétition.

1967 : grossesse et accouchement normal d'un
 enfant de 3000 g

1969, 1970, 1971 : abortums précoces.

Traitée pour hyperthyroïdie par le carbimazole.

Menstruations régulières.

Examen gynécologique : utérus de volume normal

Ovaire droit un peu gros. Col.sain.

B.E. carence lutéale.

E.D.S.F. insuffisance folliculinique du corps
jaune.

Insufflation utéro-tubaire : passages bilatéraux.

1972 :

- Août : clomifène 100 mg du 5^e au 9^e jour
 menstruation au 32^e jour.

1973 :

- Janvier : grossesse 5 mois après le traitement inducteur. Traitement protecteur :
 progestérone retard 500 mg tous les 3 jours
 pendant 15 jours.

Dosages hormonaux à 7 semaines : insuffisance
en prégnandiol (4,99 mg par 24 heures).

- Avril : métrorragies suivis d'un abortum,
 curetage.

Obs. N°21 Mme LEN... Fra... 28 ans Stérilité primaire

1970 : bilan de la stérilité après 3 ans et
demi de mariage. Spanioménorrhée habituelle.
Ovulation au 18^e jour du cycle. Examen gynécologique : tractus génital normal.

B.E. : au 24^e jour : insuffisance lutéale.

Traitement séquentiel pendant 3 mois.

Spermogramme normal.

- Août : EDSF : insuffisance globale.

- Octobre : clomifène 50 mg du 5^e au 15^e jour
répété en Novembre et Décembre. Sans résultat.

1971 :

- Janvier : clomifène 50 mg du 5^e au 10^e jour
et 5000 UI d'HCG les 11^e et 15^e jours du
cycle. Pas de résultat.

- Octobre : HMG : 2 ampoules du 5^e au 16^e
jour, puis HCG 5000 UI les 17^e, 19^e et
21^e jours. Décalage thermique au 18^e jour
avec glaire filante, cristallisant en feuil-
le de fougère. Les deux ovaires sont perçus,
augmentés de volume et très douloureux.

Grossesse le même cycle (DR : 24 Septembre).

Traitement protecteur : progestérone retard :
15 jours. Dosages hormonaux à 11 semaines :
normaux.

1972 :

- Juin : rupture prématuré des membranes,
signe de TARNIER. Accouchement à terme,
assisté à la ventouse obstétricale, d'un
garçon pesant 2550 g, apgar 10/10. Délivran-
ce normale.

Obs. N°22 Mme MAE... Chr... 25 ans Stérilité secondaire.

1969 : grossesse extra-utérine droite.

Salpingectomie.

1972 : mariée depuis 3 ans et demi. Menstrua-
tions régulières. EDSG : insuffisance
lutéale.

- Décembre : clomifène 100 mg du 5^e au 10^e jour et HCG 5000 UI les 15^e, 17^e et 19^e jours. Menstruation au 33^e jour.

1973 :

- Mai : grossesse soit 6 mois après le traitement inducteur, traitement protecteur : progestérone retard 500 mg à 48 heures d'intervalle.
- Juillet : grossesse extra-utérine gauche. Traitement chirurgical conservateur.
- Novembre : nouvelle grossesse extra-utérine. Salpingectomie.

Obs. N°23 Mme MAN... Fel... 24 ans Stérilité secondaire

- 1969 : grossesse normale, césarienne en raison d'une souffrance foetale. Extraction d'un enfant de sexe féminin de 3410 g. Normal.
Spanioménorrhée.

1971 :

- Septembre : traitement séquentiel 3 mois.

1972 :

- Février : clomifène 50 mg du 5^e au 9^e jour. Grossesse neuf mois après.
Dosages hormonaux à 10 semaines : normaux.

1973 :

- Mars : rupture prématurée des membranes à 4 mois et demi. Abortum suivi de curetage.

1974 :

- Janvier : cyclofénil associé aux HCG 5000 UI les 16^e, 18^e et 20^e jours du cycle. Sans résultat.

Obs. N° 24 Mme MAR... Ann... 31 ans Abortums à répétition

1967 : abortum à 6 semaines et 3 mois suivis de curetage. Menstruations tous les 30 jours. Examen gynécologique : utérus rétrofléchi. Col sain.
HSG : rétroflexion utérine assez marquée.

1969 : cure de rétro-version utérine : technique de DOLLERIS-POLOSSON. Suites simples.

1970 :

- Mars : EDSF : insuffisance globale.
Grossesse le même cycle. Dosages hormonaux à 7 semaines : insuffisance en prégnandiol (3,9 mg par 24 heures). Traitement substitutif : progestérone retard, diéthylstilboestrol, Ethinyl-oestradiol, pendant un mois. Contrôle à 12 semaines : taux normaux, de même à 23 semaines.
- Novembre : rupture prématurée des membranes. Signe de TARNIER. Accouchement prématuré à 7 mois et demi d'un enfant de sexe féminin pesant 2300 g. Apgar 10/10. Examen normal. Décès au 6ème jour.

1971 :

- Avril : traitement séquentiel pendant 3 mois.
- Septembre : HMG : 2 ampoules du 5è au 16è jour et HCG 5000 UI les 20è et 22è jours.
Grossesse le même cycle (DR : 26 Septembre). Traitement protecteur à base de progestérone, 15 jours. Dosages hormonaux normaux à 6, 15 et 23 semaines. Dosages d'oestriol à 29 et 32 semaines : normaux.

- Mai : accouchement à terme d'un enfant du sexe masculin. Poids : 3170 g, Apgar 10/10
Existence d'une bosse séro-sanguine.
Insertion latérale du cordon. Liquide amniotique clair.
- 1973 : nouvelle grossesse en cours.

Obs. N°25 Mme PET... Jac... 30 ans Stérilité secondaire

- 1972 : grossesse et accouchement normal.
Depuis aménorrhée secondaire.
- 1973 : EDSF : insuffisance lutéale.
- Juin : clomifène 100 mg du 5ème au 10ème jour.
Sans résultat.
- Octobre : clomifène 100 mg du 5ème au 10ème jour
et 2 injections d'HCG 5000 U.I., renouvelé
en Novembre. Grossesse le même cycle (DR :
12 Novembre).
- 1974 :
Dosages hormonaux à 10 semaines : insuffisance en prégnandiols (4 mg par 24 heures). Traitement substitutif : progestérone 500 mg par semaine. La grossesse se poursuit.

Obs. N°26 Mme POC... Od... 23 ans Stérilité secondaire.

- 1968 : grossesse et accouchement normal d'une fille de 3440 g. Menstruations régulières.
Examen gynécologique : utérus petit, antéfléchi.
Ovaire droit perçu, kystique, douloureux.
- 1972 :
 - Janvier : traitement séquentiel : 3 mois.
Ovaire droit subnormal, disparition des douleurs.

- Juillet : B.E. au 24^e jour : carence lutéale.
Traitement : acétate de chlormadinone du
15^e au 25^e jour.

1973 :

- Novembre : cyclofénil : 800 mg du 5^e au 10^e
jour. Grossesse le même cycle (DR : 25 Octo-
bre). La grossesse se poursuit.

Obs. N°27 Mme SEN... Dan... 32 ans Stérilité primaire

1972 :

- Mai : bilan de la stérilité qui existe depuis
10 ans ; menstruations régulières. Courbe
thermique : ovulation précoce (11^e jour),
plateau d'hyperthermie normal. HSG : hyper-
plasie muqueuse.

Curetage biopsique : stade folliculo-lutéinique
débutant avec signes d'hyperfolliculinie rela-
tive.

Traitement : dydrogestérone : 5 mg du 14^e au
25^e jour ; menstruations régulières tous les
28 jours.

Spermogramme normal.

1973 :

- Février : cyclofénil : 800 mg du 5^e au 10^e
jour, répété en Mars. Grossesse un mois après
(DR : 26 Mars). Traitement protecteur :
chlormadinone acétate 15 mg par jour, un mois.
Dosages hormonaux à 9 et 16 semaines : normaux.
Dosage d'oestriol à 32 semaines : normal
(14 300 gammas).
- Novembre : depuis le 28, les mouvements actifs
ne sont plus perçus. Les bruits du coeur foe-
tal ne sont pas entendus. L'abdomen sans

préparation montre un signe de SPALDING.
Cinq jours plus tard, expulsion sous anes-
thésie générale, assistée à la ventouse
obstétricale, d'un enfant mort-né macéré,
sexe masculin, poids : 2600 g. Délivrance
artificielle. Double circulaire serré du
cordon.

Obs. N°28 Mme SOM... Mar... 30 ans Stérilité primaire

1972 : mariée depuis 8 ans ; menstruations
régulières. Insufflation utéro-tubaire :
passage bilatéral. H.S.G. : normale.

E.D.S.F. : insuffisance globale.

- Septembre : cyclofénil : 800 mg du 5è au
10è jour et dydrogestérone : 10 mg du 14è
au 25è jour pendant 3 cycles. Pas de résul-
tat.

1973 :

- Mars : clomifène : 100 mg du 5è au 10è jour
et HCG 5000 UI les 21è et 23è jours. Au
19è jour : kyste de l'ovaire gauche, avec
taux de phénolstéroïdes à 210 gammas par
24 heures. Décalage thermique au 20è jour.
Menstruation au 29è jour.

- Avril : le même traitement inducteur est
renouvelé. Grossesse 6 mois après (DR :
15 Octobre). A l'examen : volumineuse fibro-
myomatose latéro-utérine droite.
Traitement protecteur : progestérone pendant
1 mois.

Dosages hormonaux : à 7 semaines : insuffi-
sance en prégnandiol (4,40 mg par 24 heures)

à 14, 17 et 19 semaines : les taux de prégnandiol et de phénolstéroïdes sont normaux.

1974 :

- Mars : hospitalisé pour menace d'abortum. Métrorragies. Reprise du traitement protecteur et repos strict. La grossesse se poursuit.

Obs. N°29 Mme SUE... Mar... 29 ans Abortums à répétition.

1969 : accouchement à 6 mois et demi de grossesse d'un foetus mort-né macéré. Anomalie funiculaire : cordon hyperspiralé.

1970 - 1971 : Abortums à 4 et 6 semaines suivis de curetage. Menstruations régulières - courbe thermique dysovulatoire.

Examen : tractus génital normal.

- Octobre : EDSF : insuffisance folliculinique du corps jaune. Grossesse le même cycle (DR : 14 Septembre) abortum 2 mois et demi après - curetage.

- Décembre : caryotypes normaux.
Spermogramme normal.

1972 :

- Juin à Août : traitement séquentiel
- Septembre : BE au 24è jour : aspect folliculinique.
- Octobre : HMG + HCG : grossesse deux mois après. Traitement protecteur : progestérone retard pendant un mois.

1973 :

Dosages hormonaux à 7, 14 et 21 semaines : normaux. Dosage d'oestriol : à 25, 28 et 31 semaines : normal. A 33 semaines : oestriol légèrement insuffisant (8200 gammas) Amnioscopie : liquide clair.

- Septembre : rupture prématurée des membranes. Deux jours plus tard, accouchement à terme d'un enfant de sexe masculin pesant 3750 g et criant de suite. Apgar 7/10 après 5 minutes d'oxygénothérapie et aspiration : Apgar 10/10. Examen normal. Suites de couches normales.

Obs. N°30 Mme TAB... Mar... 26 ans Stérilité primaire.

1972 : mariée depuis 5 ans, 2 ans de stérilité ; cycles irréguliers ; spanioménorrhée. Examen gynécologique : utérus rétro-dévié, col normal. H.S.G. : normale. Spermogramme normal.

EDSF : insuffisance folliculinique du corps jaune.

1973 :

- Avril, Mai, Juin : clomifène : 100 mg du 5^e au 10^e jour ; grossesse 6 mois après (DR : 7 Décembre).

Traitement protecteur : progestérone retard, 15 jours. Dosages hormonaux : insuffisance en prénandiol à 8 semaines (3,4 mg par 24 h). Traitement protecteur prolongé de 15 jours. A 13 semaines dosages hormonaux normaux. La grossesse se poursuit.

Obs. N°31 Mme TAN... Gui... 32 ans Stérilité secondaire

1970 : grossesse et accouchement normal.

1971 : abortum à 2 mois de grossesse suivi de curetage.

1972 : E.D.S.F. : satisfaisante

1973 :

- Juin : cyclofénil : 800 mg du 5^e au 10^e jour renouvelé en Juillet et Août. Grossesse un mois après (DR : 25 Août).

Traitement protecteur : progestérone 500 mg tous les 3 jours, 15 jours. Dosages hormonaux normaux à 6 semaines, à 11 semaines : insuffisance grave en prégnandiol (2,3 mg par 24 heures) et en phénolstéroïdes (112 gammas par 24 heures).

Abortum à 2 mois et demi suivi de curetage.

Obs. N°32 Mme TRE... Syl... 28 ans Abortums à répétition.

1964, 1967, 1968 : abortums à 2 mois et demi suivis de curetage.

1970 : abortum à 6 semaines, suivi de curetage.

Menstruations régulières ; examen gynécologique : tractus génital normal. BE : discrète insuffisance lutéale.

EDSF : insuffisance folliculinique du corps jaune.

H.S.G. : utérus en T, bon passage tubaire.

Caryotypes normaux.

Spermogramme : oligospermie modérée.

1971 :

- Décembre : clomifène 50 mg du 5^e au 14^e jour et HCG 5000 UI les 16^e, 17^e et 18^e jours. Décalage thermique le 17^e jour. Ovaire droit augmenté de volume, très sensible. Menstruation le 31^e jour.

1972 :

Grossesse un mois après l'induction de l'ovulation (DR : 9 Janvier).

Dosages hormonaux : à 6, 8, 12, 18 et 28 semaines, taux de phénolstéroïdes et de prégnandiol normaux. Dosage d'oestriol à 36 semaines : normal.

- Octobre : accouchement à terme d'un enfant de sexe féminin pesant 3080g, Apgar 10/10. Examen normal. Ictère physiologique modéré.

1973 :

- Juillet : nouvelle grossesse sans induction de l'ovulation au préalable. Deux mois et demi plus tard : abortum suivi de curetage.

Obs. N°33 Mme VIL... Cla... 31 ans Stérilité primaire

1964 : bilan de la stérilité primaire, existant depuis 6 ans. Menstruations irrégulières, courbe thermique monophasique. Examen gynécologique : utérus de volume normal, mais douloureux à la pression.

Glaire cervicale : cristallisation en feuille de fougère.

Spermogramme normal.

Test de SEGUY : positif mais spermatozoïdes immobiles.

- Novembre : traitement oestro-progestatif pendant 3 mois.

1965 :

- Février, Mars : insémination artificielle ; sans succès.

1966 :

- Mars, Avril, Mai : insémination artificielle. Sans succès.

1967 :

EDSF : insuffisance globale du corps jaune.
Coelioscopie : intégrité des organes génitaux internes.

1968 :

- Mars à Mai : traitement séquentiel, menstruations régulières.
- Juin : clomifène : 100 mg du 5^e au 10^e jour renouvelé en Juillet.
Grossesse 5 mois après (DR : 29 Novembre).
Traitement protecteur : progestérone retard, 1 mois.

1969 :

- Dosages hormonaux à 17 semaines : insuffisance en phénolstéroïdes, taux normalisé une semaine plus tard.
- Septembre : accouchement à terme d'un enfant de sexe féminin, poids 3030 g, après épisiotomie. Apgar 10/10. Examen normal.

1970 :

- Juillet : aménorrhée depuis 4 mois. Traitement séquentiel, menstruations régulières.
- Décembre : cyclofénil 800 mg du 4^e au 9^e jour, pendant 3 mois ; sans résultat.

Obs. N° 34 Mme ZOU... Noe... 25 ans Stérilité secondaire

1968 : grossesse extra-utérine ; salpingectomie gauche.

1971 : oligospanioménorrhée depuis 3 ans.

Examen gynécologique : utérus petit, antéfléchi. Ovaire droit perçu, non augmenté de volume.

H.S.G. : trompe droite perméable. Cavité utérine normale.

E.D.S.F. : insuffisance globale.

- Novembre : clomifène 100 mg du 5^e au 9^e jour. Grossesse le même cycle. Un mois plus tard : métrorragies. Traitement : progestérone retard 500 mg tous les 3 jours.

1972 :

- Janvier : reprise des métrorragies. Dosages hormonaux à 8 semaines : normaux.
Quelques jours après : hospitalisée dans le service en raison d'un collapsus vasculaire par hémorragie interne : grossesse extra-utérine rompue. Salpingectomie droite. Suites normales.

- ETUDE ANALYTIQUE -

-:-:-:-:-:-:-

L'évolution de la grossesse, après utilisation des inducteurs de l'ovulation : cyclofénil, clomifène et HMG associés aux HCG, a été étudiée chez 34 femmes ayant présenté 36 gestations.

Mais malheureusement toutes ces grossesses ne se sont pas terminées par un accouchement à terme, nous avons observé : des abortums, des grossesses extra-utérines et des accouchements prématurés.

Nous envisagerons successivement :

- la grossesse
- l'accouchement
- le pronostic maternel
- le pronostic foetal.

I - LA GROSSESSE

Les 34 femmes observées ont eu 36 grossesses après traitement inducteur de l'ovulation. L'évolution a été la suivante :

- pour 6 femmes : 6 abortums spontanés
- pour 3 femmes : 3 grossesses extra-utérines
- pour 4 femmes : 4 accouchements prématurés
- pour 16 femmes : 16 accouchements à terme
- pour 7 femmes : 7 grossesses en cours.

A) Les abortums

Parmi les 36 gestations débutantes, 6 se sont terminées par un abortum, chez 6 femmes. Celles-ci avaient consulté pour abortums à répétition dans

3 cas et pour stérilité secondaire dans 3 cas.

- L'interrogatoire révélait dans les antécédents de ces 6 femmes :

. 3 grossesses suivies d'un accouchement normal mais pour l'une d'elle, l'enfant décédait quelques jours après la naissance (Obs. N°8).

. 1 grossesse terminée par césarienne pour souffrance foetale avec un enfant vivant (Obs. N°23).

. 1 accouchement prématuré, à 6 mois et demi de grossesse, d'un foetus mort-né, macéré (Obs. N°29).

. 2 femmes avaient fait 2 abortums spontanés (Obs. N°5 et 29).

. 1 femme avait fait 3 abortums spontanés (Obs. N°20).

. 1 femme avait fait 1 abortum spontané (Obs. N°31).

- L'épreuve dynamique de stimulation-freinage montrait :

. 1 réponse normale (Obs. N°31)

. 2 insuffisances folliculiniques du corps jaune (Obs. N°20 et 29)

. 2 insuffisances globales (Obs. N°5 et 8)

- Inducteur de l'ovulation :

. Dans 2 cas : cyclofénil à raison de 2 comprimés par jour à partir du 5è jour jusqu'au 10è jour (Obs. N°31) et jusqu'au 14è jour avec insémination artificielle (Obs. N°8)

. dans 2 cas : clomifène du 5è au 9è jour du cycle, 1 comprimé par jour (Obs. N°23), 2 par jour (Obs. N°20)

. dans 1 cas : association clomifène à raison de 2 comprimés du 5è au 10è jour et HCG 5000 UI 2 injections (Obs. N°5)

. dans 1 cas : suite à l'épreuve dynamique de stimulation-freinage (Obs. N°29)

- Début de la grossesse par rapport au traitement inducteur :

. dans 2 cas : grossesse au cours du même cycle Obs. N°5 (avec clomifène et HCG) et Obs. N°8 (cyclofénil et insémination artificielle).

. dans 1 cas : grossesse un mois après (Obs. N°31)

. dans 2 cas : grossesse survenue plus de 3 mois après le traitement inducteur (clomifène) Obs. N° 20 et 23.

- Thérapeutique prescrite durant la grossesse :

. dans 3 cas : traitement protecteur systématique avec la progestérone retard à raison de 500 mg tous les 3 jours pendant 15 jours (Obs. N°5, N°20, et N°31)

. dans 1 cas (Obs. N°5) en plus de la progestérone, nous avons prescrit Ethinyl-oestradiol : 500 gammas 2 fois par jour en raison d'une insuffisance grave en phénolstéroïdes (65 gammas à 5 semaines).

- Surveillance hormonale :

. dans 1 cas : dosages hormonaux normaux à 10 semaines (Obs. N°23)

. dans 3 cas : insuffisance hormonale :

+) 1 insuffisance grave en phénolstéroïdes et en prégnandiol à 11 semaines (Obs. N°31)

+) 1 insuffisance en phénolstéroïdes à 5 semaines (Obs. N°5)

+) 1 insuffisance en prégnandiol à 7 semaines (Obs. N°20).

- Causes apparentes des abortums :

. 1 cas : rupture prématurée des membranes (Obs. N°23)

. dans 3 cas : insuffisance hormonale (Obs. N°20 et N°31) et Obs. N°5 où l'utérus avant la grossesse était hypoplasique.

- Date des abortums :

La survenue des abortums se situe entre 4 semaines (Obs. N°8), 2 mois et demi (Obs. 5, 29, et 31), 3 mois (Obs. N°20) et 4 mois et demi (Obs. N°23).

- Pronostic obstétrical ultérieur pour ces 6 femmes :

Il est peu encourageant puisqu'une seule a présenté une nouvelle grossesse après traitement par HMG et HCG, avec accouchement à terme d'un garçon (Obs. N°29).

B) Les grossesses extra-utérines

Pour les 3 femmes qui ont présenté une grossesse extra-utérine, deux d'entre elles avaient déjà été victimes de cet accident (Obs. N°22 et 34), la troisième consultait également pour stérilité secondaire, après deux abortums provoqués ! (Obs. N°15).

- L'épreuve dynamique de stimulation nous révèle deux cas d'insuffisance globale (Obs. N°15 et N°34) et un cas d'insuffisance lutéale (Obs. N°22).

- Traitement inducteur et début de la grossesse :

. dans un cas : clomifène 2 comprimés du 5^e au 9^e jour avec gestation débutant le même cycle (Obs. N°34).

. dans deux cas : association clomifène et HCG ; la grossesse débute 5 mois après (Obs. N°15) et 6 mois après (Obs. N°22).

- Thérapeutique prescrite pendant la grossesse
 - . dans un cas : traitement protecteur systématique à bas de progestérone (Obs. N°22)
 - . dans un cas : traitement progestéronique en raison de métrorragies (Obs. N°34).
- Surveillance hormonale :
 - . dans un cas : dosages hormonaux effectués en raison de métrorragies. Ils étaient normaux à 8 semaines (Obs. N°34)
- Date de survenue des premiers symptômes :
 - . un cas de grossesse extra-utérine à 4 semaines, cette femme était partie, contre notre avis, camper en Europe de l'Est. (Obs. N°15).
 - . un cas à 6 semaines : ne femme de race noire qui n'avait pas cru bon de venir consulter ; elle est arrivée dans le service en état de collapsus cardio-vasculaire par hémorragie interne : la grossesse extra-utérine étant rompue.
 - . un cas à deux mois de grossesse.
- Pronostic obstétrical ultérieur :
 - . dans un cas : 4 mois après la grossesse extra-utérine nouvelle grossesse sans traitement inducteur, qui s'est terminée par une nouvelle grossesse extra-utérine (Obs. N°22).

C) Les accouchements prématurés

Sur 36 grossesses, 4 se sont terminées par un accouchement prématuré au troisième trimestre de la grossesse.

- Dans les antécédents nous relevons :
 - . deux cas de stérilité primaire (Obs. N°19 et 27)
 - . 1 cas de stérilité secondaire (Obs. N°11)
 - . 1 cas d'abortums à répétition (Obs. N°24)

- L'épreuve dynamique de stimulation-freinage
 - . satisfaisante dans un cas (Obs. N°11)
 - . dans deux cas : insuffisance globale (Obs. N°19 et 24)

- Traitement inducteur de l'ovulation et début de grossesse :

. dans deux cas : cyclofénil 2 comprimés par jour du 4^e au 11^e jour avec grossesse le même cycle (Obs. N°11), du 5^e au 10^e jour avec grossesse un mois après (Obs. N°27).

. dans un cas : HMG + HCG avec grossesse le même cycle (Obs. N°19)

. dans un cas : suite à une épreuve dynamique de stimulation-freinage.

- Surveillance hormonale et thérapeutique prescrite :

. dans deux cas les dosages hormonaux : phénolstéroïdes, prégnandiol et oestriol étaient normaux (Obs. N°11 et 27).

. dans un cas : insuffisance en phénolstéroïdes à 12 semaines. Après traitement substitutif : taux normal à 18 semaines (Obs. N°19)

. dans un cas : insuffisance en prégnandiol dont le taux est normal à 12 semaines après un traitement à base de progestérone retard.

- Date des accouchements prématurés :

. dans un cas : à 7 mois et demi (Obs. N°24)
à 8 mois et une semaine

(Obs. N°19)

. dans deux cas : à 8 mois (Obs. N°11 et 27)

- Circonstances de survenue :

. dans un cas : rupture prématurée des membranes avec signe de TARNIER (Obs. N°24)

. dans un cas : disparition des mouvements actifs du foetus. Accouchement prématuré à 8 mois, sous anesthésie générale d'un enfant mort-né macéré, double circulaire serré du cordon (Obs. N°27).

- Pronostic obstétrical ultérieur :

. deux femmes ont présenté une nouvelle grossesse par la suite (Obs. N°19 et 24) dont l'une après induction de l'ovulation par l'association HMG - HCG (Obs. N°24).

D) Les grossesses à terme

16 femmes ont accouché après la 38^e semaine.

- Motifs de la consultation :

. 6 cas de stérilité primaire (Obs. N°7, 10, 14, 18, 21, 33)

. 3 cas de stérilité secondaire (Obs. N°6, 16, 17)

. 7 cas d'avortums à répétition (Obs. N°1, 2, 12, 13, 24, 29, 32).

- Résultats de l'épreuve dynamique de stimulation-freinage :

. une réponse satisfaisante (Obs. N°13)

. 4 cas d'insuffisance folliculinique du corps jaune (Obs. N°7, 17, 29, 32)

. 3 cas d'insuffisance lutéale (Obs. N°6, 12, 18)

. 3 cas d'insuffisance globale (Obs. N°14, 21, 33).

- Traitement inducteur de l'ovulation et début de grossesse :

. 1 cas : cyclofénil : 2 comprimés du 5^e au 10^e jour avec grossesse dans le même cycle.

. 3 cas : clomifène du 5^e au 10^e jour, 1 comprimé par jour (Obs. N°7) avec une grossesse 4 mois après, 2 comprimés par jour (Obs. N°18 et 33) avec début de gestation respectivement 1 mois et 5 mois après le traitement inducteur.

. 6 cas : association clomifène et HCG dont 2 cas avec un début de gestation au cours du même cycle (Obs. N°1 et 12), dans 2 cas la grossesse débute un mois après l'induction de l'ovulation (Obs. N°2 et 6) et 3 mois après dans 2 cas (Obs. N°10 et 13).

. 5 cas : association HMG et HCG. Dans 2 cas la grossesse apparaît dans le même cycle (Obs. N°21 et 24) et dans 3 cas, 2 mois après (Obs. N°14, 17, 29).

- Surveillance hormonale et thérapeutique prescrite : dans 6 cas les dosages hormonaux montrent :

. une insuffisance en phénolstéroïdes et pregnandiol à 6 et 16 semaines. Après traitement associant progestérone retard, diéthylstilboestrol, éthinyl-oestradiol, taux normaux à 20 semaines (Obs. N°2)

. une insuffisance en prégnandiol à 7 semaines après progestérone retard, taux normal à 13 semaines (Obs. N°6)

. 4 cas d'insuffisance en phénolstéroïdes dont 1 cas à 7 semaines (Obs. N°12), 1 cas à 11 semaines (Obs. N°18), 1 cas à 16 semaines (Obs. N°1) et 1 cas à 17 semaines (Obs. N°33). Après traitement substitutif, les dosages hormonaux de contrôle sont normaux.

. un cas de grossesse prolongée de 3 semaines. Chez une femme présentant une stérilité primaire

depuis 3 ans (Obs. N°10). Traitement inducteur de l'ovulation : clomifène et HCG, 4 mois plus tard début de gestation.

E) Les grossesses en cours

7 femmes ayant eu un traitement inducteur de l'ovulation, présentent actuellement une grossesse.

- L'interrogatoire révèle :

. 5 cas de stérilité primaire allant de 2 à 8 ans (Obs. N°3, 4, 9, 28, 30)

. 2 cas de stérilité secondaire (Obs. N°25 et 26).

- L'épreuve dynamique de stimulation-freinage montre :

. 2 cas d'insuffisance globale (Obs. N°3 et 4)

. 1 cas d'insuffisance lutéale (Obs. N°25)

- Traitement inducteur et début de grossesse

. Cyclofénil : 2 cas. La grossesse débute dans le même cycle (Obs. N°26) et un mois après (Obs. N°9).

. Clomifène : 1 cas. La gestation survenant 6 mois après (Obs. N°30)

. Association clomifène et HCG 5000 UI dans 2 cas. La grossesse débute lors du même cycle (Obs. N°25) et 6 mois après (Obs. N°28).

. Association HMG + HCG dans 2 cas, avec une grossesse survenant dans le même cycle (Obs. N°3 et 4)

- Surveillance hormonale et thérapeutique prescrite :

. 2 cas : Traitement protecteur systématique : progestérone retard : 500 mg tous les 3 jours pendant 15 jours (Obs. N°3 et 9).

. 2 cas : traitement substitutif à base de progestérone retard : 500 mg tous les 3 jours, en rapport avec une insuffisance en prégnandiol, à 10 semaines (Obs. N°25), à 8 semaines (Obs. N°30) avec taux de prégnandiol normal à 13 semaines après un mois de traitement.

. 1 cas : menace d'abortum, métrorragies en début de grossesse. Après traitement par la progestérone et repos, les dosages hormonaux à 14, 17 et 19 semaines sont normaux.

II - ACCOUCHEMENT

20 femmes ont accouché : 4 avant terme et 16 à terme (après la 38^e semaine de grossesse).

Les modalités de l'accouchement ont été :

- accouchement normal à terme : 12 cas
- accouchement normal avant terme : 3 cas
- accouchement normal à terme avec épisiotomie : 3 cas ;
- accouchement normal avec expulsion assistée à la ventouse obstétricale : 1 cas.
- expulsion sous anesthésie générale, assistée à la ventouse obstétricale, d'un foetus mort-né macéré (double circulaire très serré) : 1 cas.

Donc, dans l'ensemble, les accouchements se sont déroulés de façon très satisfaisante.

III - LE PRONOSTIC MATERNEL

- Le pronostic maternel a été très satisfaisant puisque sans accident grave.

. au point de vue morbidité, il faut noter : 5 cas d'hyperstimulation.

En prenant comme référence la classification de LUNENFELD : ces 5 cas d'hyperstimulation font partie du groupe II. Dans 3 cas : hyperstimulation à la suite de traitement associant le clomifène et les HCG.

Obs. N°12 : kyste de l'ovaire droit.

Obs. N°28 : kyste de l'ovaire gauche, taux de phénolstéroïdes à 210 gammas par 24 heures.

Obs. N°32 : ovaire droit très augmenté de volume, très sensible.

Dans deux cas : hyperstimulation à la suite du traitement inducteur : HMG + HCG.

Obs. N°14 : taux de phénolstéroïdes à 158 gammas par 24 heures.

Obs. N°21 : deux ovaires augmentés de volume et très douloureux.

Un cas de phlébo-thrombose (Obs. N°2) à 3 mois de grossesse. La grossesse a été induite par l'association clomifène et HCG. Aucune conséquence sur l'évolutivité de la gestation. Cet accident ne nous semble pas devoir être attribué au traitement inducteur (temps de latence : 4 mois).

Nous ne pensons pas devoir mettre ici les trois cas de grossesse extra-utérine, car dans deux cas, il s'agissait de femmes qui avaient présenté une grossesse extra-utérine antérieure. Or, nous connaissons l'importance du risque de récurrence (50 %) en dehors de toute influence médicamenteuse.

IV - LE PRONOSTIC FOETAL

A) Mortalité

Sur 20 enfants prématurés ou nés à terme, nous avons eu :

- un cas de mort in utero (obs. N°27) :
enfant mort-né macéré à 8 mois de grossesse. Il présentait un double circulaire du cordon très serré, il s'agit donc très probablement d'une cause accidentelle.

- un cas d'un nouveau-né prématuré (7 mois et demi) pesant 2300 g, décédé le 6è jour (Obs. N°24).

B) Etat des enfants à la naissance

1) Réanimation :

Parmi les 18 enfants nés prématurés ou à terme, nous avons eu une réanimation : Obs. N°19. A la naissance, prématuré de 8 mois et une semaine, pesant 2580 g, test d'Apgar à 2/10. Après 5 minutes de réanimation avec oxygénothérapie et une injection de 10 cm³ de bicarbonate, le test d'Apgar est à 8/10. A l'examen : présence d'un souffle systolique évoquant une communication interventriculaire avec cyanose discrète. La radiographie thoracique montre une cardiomégalie. Quelques jours après, disparition du souffle correspondant à l'obstruction du foramen.

2) Poids des enfants :

a) dans la série des prématurés :

- à 7 mois et demi : 1 cas : enfant de sexe féminin pesant 2300 g, décédé au 6è jour (Obs. N°24)

- à 8 mois : 1 cas : enfant de sexe féminin pesant 2900 g (Obs. N°11)

- à 8 mois et une semaine : 1 cas : enfant de sexe féminin pesant 2580 g (Obs. N°19).

b) dans la série des enfants nés à terme :

- traitement par le cyclofénil : 1 cas (Obs.

N°16) enfant de sexe masculin pesant 3250 g.

- traitement par le clomifène : 3 cas

Obs. N°7 : 2750 g

Obs. N°18 : 2520 g, enfant hypotrophique

Obs. N°33 : 3030 g.

- traitement associant le clomifène aux HCG :
7 cas.

Dans 2 cas : poids supérieur à 4000 g : Obs.
N°6 et 13 ; dans 1 cas : poids inférieur à 3000 g :
Obs. N°1.

- traitement par HMG + HCG : 5 cas.

1 cas d'hypotrophie : enfant pesant 2580 g (Obs. N°21).

3) Sexe :

Parmi les 18 enfants nous avons constaté
10 enfants de sexe féminin, et 8 enfants de sexe mas-
culin.

C) Anomalies dépistées à la naissance

Nous avons relevé trois cas.

- Obs. N°2 : enfant qui présente un souffle
systolique au deuxième espace intercostal gauche en
rapport avec la persistance de la communication bota-
lienne, sans conséquence.

- Obs. N°6 : à l'examen des coxo-fémorales,
mise en évidence d'un signe d'ORTOLANI bilatéral, né-
cessitant un bandage en abduction.

- Obs. N°19 : enfant prématuré qui présente
un souffle systolique évoquant une communication inter-
ventriculaire avec cyanose.

D) Pathologie_néo-natale

Nous avons observé 3 cas d'ictères physiologiques, deux furent intenses, l'un nécessitant une exosanguino-transfusion (Obs. N°10), l'autre s'amandant sans traitement.

Donc, le pronostic foetal est satisfaisant.

Pour terminer cette analyse, nous étudions l'évolution de la grossesse en fonction du temps écoulé entre l'induction de l'ovulation et le début de la gestation.

- 44,4 % des grossesses ont débuté au cours du cycle traité :

50 % des femmes ont accouché

37,5 % des femmes sont actuellement en état de gestation.

18,7 % ont présenté un abortum spontané.

- 27 % des grossesses ont débuté entre un et deux mois après l'induction de l'ovulation.

80 % des femmes ont accouché

10 % ont présenté un abortum

- 27 % des grossesses ont débuté au moins 3 mois après l'induction de l'ovulation. Il y a eu 40 % d'abortums et G.E.U. ; seulement 40 % des femmes ont accouché.

JAYLE, PALMER et KAMOUN obtiennent des résultats comparables : plus la grossesse débute tardivement par rapport à l'induction, plus elle risque de se terminer par un abortum.

- R E S U L T A T S -

-:-:-:-:-:-:-:-

I - RESULTATS GLOBAUX

- Stérilité primaire : 54 cas
 - . succès : 13 soit 24 %
 - 5 grossesses en cours, 7 enfants vivants
 - 1 enfant mort-né macéré.
- Stérilité secondaire : 34 cas
 - . succès : 12 soit 35 %
 - 2 grossesses en cours, 4 enfants vivants
 - 3 abortums spontanés, 3 grossesses extra-utérines.
- Abortums à répétition : 18 cas
 - . succès : 11 soit 61 %
 - 7 enfants vivants, 1 enfant décédé au 6^e jour, 3 abortums.

II - RESULTATS PAR PRODUITS

- Cyclofénil :
 - +) stérilité primaire : 15 cas
 - . succès : 2 soit 13 %
 - 1 grossesse en cours
 - 1 mort-né macéré
 - +) stérilité secondaire : 18 cas
 - . succès : 5 soit 27 %
 - 1 grossesse en cours, 2 enfants vivants
 - 2 abortums.
 - +) abortums à répétition : 2 cas
 - Pas de succès.

- Cyclofénil et HCG :
 - +) stérilité primaire 4 cas
Pas de succès.
 - +) stérilité secondaire : 2 cas
Pas de succès.
 - +) abortums à répétition : 1 cas
Pas de succès.
- Clomifène :
 - +) stérilité primaire : 25 cas
 - . succès : 4 soit 16 %
 - 1 grossesse en cours, 3 enfants vivants
 - +) stérilité secondaire : 16 cas
 - . succès : 2 soit 12,5 %
 - 1 grossesse extra-utérine
 - 1 abortum
 - +) abortums à répétition : 3 cas
Pas de succès.
- Clomifène et HCG :
 - +) stérilité primaire : 22 cas
 - . succès : 2 soit 9 %
 - 1 grossesse en cours, un enfant vivant
 - +) stérilité secondaire : 9 cas
 - . succès : 4 soit 44 %
 - 1 grossesse en cours, un enfant vivant
 - 2 grossesses extra-utérines.
 - +) abortums à répétition : 11 cas
 - . succès : 7 soit 63 %
 - 5 enfants vivants, 2 abortums spontanés.
- HMG + HCG
 - +) stérilité primaire : 13 cas,
 - . succès : 5 soit 38 %
 - 2 grossesses en cours, 3 enfants vivants.
 - +) stérilité secondaire : 3 cas
 - . succès : 1 : un enfant vivant.

- +) abortums à répétition : 3 cas
- . 2 succès : 2 enfants vivants.

Le pourcentage de succès avec chacun des produits est variable :

- cyclofénil : 20 %
- clomifène : 13,6 %
- clomifène + HCG : 31 %
- HMG + HCG : 42 %

Dans la littérature, nous avons relevé les résultats suivants :

- Pour le cyclofénil :
 - . 5,8 à 25 % pour Mme BERNARD
 - . 37,5 % pour NETTER
- Pour le clomifène :
 - . Mme BERNARD : 38 % de succès
 - . JAYLE : 21 % de succès et 26 % d'abortums
 - . BRET : 24 % de grossesses à terme avec 19 % d'abortums et un cas de trisomie 21.
- Pour l'association HMG + HCG
 - . LUNENFELD : 55 % de grossesses mais avec 19 % de grossesses multiples dont 11 gémellaires et 1 triplé et 26 % d'abortums de plus dans cette série de 110 cas il y eut 14 cas d'hyperstimulation dont 2 thrombo-embolies.
 - . NETTER : 19 % de succès
 - . PALMER : 27 % de succès avec 2 cas d'hyperstimulation.
 - . TAYMOR : 65 % de grossesses dont 70 % à terme mais 3 grossesses gémellaires et 3 cas d'hyperstimulation.
 - . VAN de WIELE : 57 % de grossesses dont 60 % à terme mais 3 cas de grossesses multiples et 5 cas d'hyperstimulation dont 2 cas d'ascite.

- D I S C U S S I O N -

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I - DEROULEMENT DE LA GROSSESSE

Les anomalies de déroulement de la grossesse obtenue après induction de l'ovulation se répartissent en :

- 6 abortums spontanés soit 16,6 %

- 3 grossesses extra-utérines soit 8,3 %

- 4 accouchements prématurés soit 11,1 %

- 1 grossesse prolongé soit 2,7 %

Seules les grossesses extra-utérines peuvent paraître excessives, mais il s'agit d'une série trop courte pour en tirer une conclusion et d'autre part, nous avons vu les antécédents prédisposants dans 2 cas.

Ces chiffres sont d'ailleurs comparables aux données de la littérature, tant en ce qui concerne le pourcentage de grossesse obtenue (34 %) que le mode de terminaison de la grossesse.

A) Mode de terminaison de la grossesse

Sur 36 grossesses nous avons 16 accouchements à terme, soit 44 % ; JAYLE, PALMER et KAMOUN pour leur série obtiennent 53 % d'accouchements à terme ; C.FOOKE 100 % ; LUNENFELD 54 % ; TAYMOR 69 % ; BRET 80 % ; VAN de WIELE : 60 %.

Parmi les grossesses débutantes : 6 se sont terminées par un abortum soit 16 % ; JAYLE, PALMER et KAMOUN notent 28 % d'abortums ; LUNENFELD 26 % ; TAYMOR 30 % ; BRET 19 % ; VAN de WIELE 40 % ; BELAISCH 20 %.

Sur ces 36 grossesses : 3 se sont terminées par une grossesse extra-utérine soit 8,33 %. JAYLE, PALMER et KAMOUN 5 % ; BERGEN et TAYMOR 1 % ; MAC GREGOR 1,3 %.

B) Pourcentage de grossesses obtenues

Globalement chez 106 femmes traitées, nous avons obtenu 36 grossesses soit 34 %.

- avec les HMG : 42 %

GEMZELL : 29 %

JAYLE et PALMER : 32 %

LUNENFELD : 55 %

TAYMOR : 65 %

VAN de WIELE : 57 %

- avec le clomifène : 13,6 %

BERNARD : 38 %

BRET : 24 %

JAYLE et PALMER : 31 %

Nos résultats sont donc insuffisants par rapport à ceux obtenus dans la littérature.

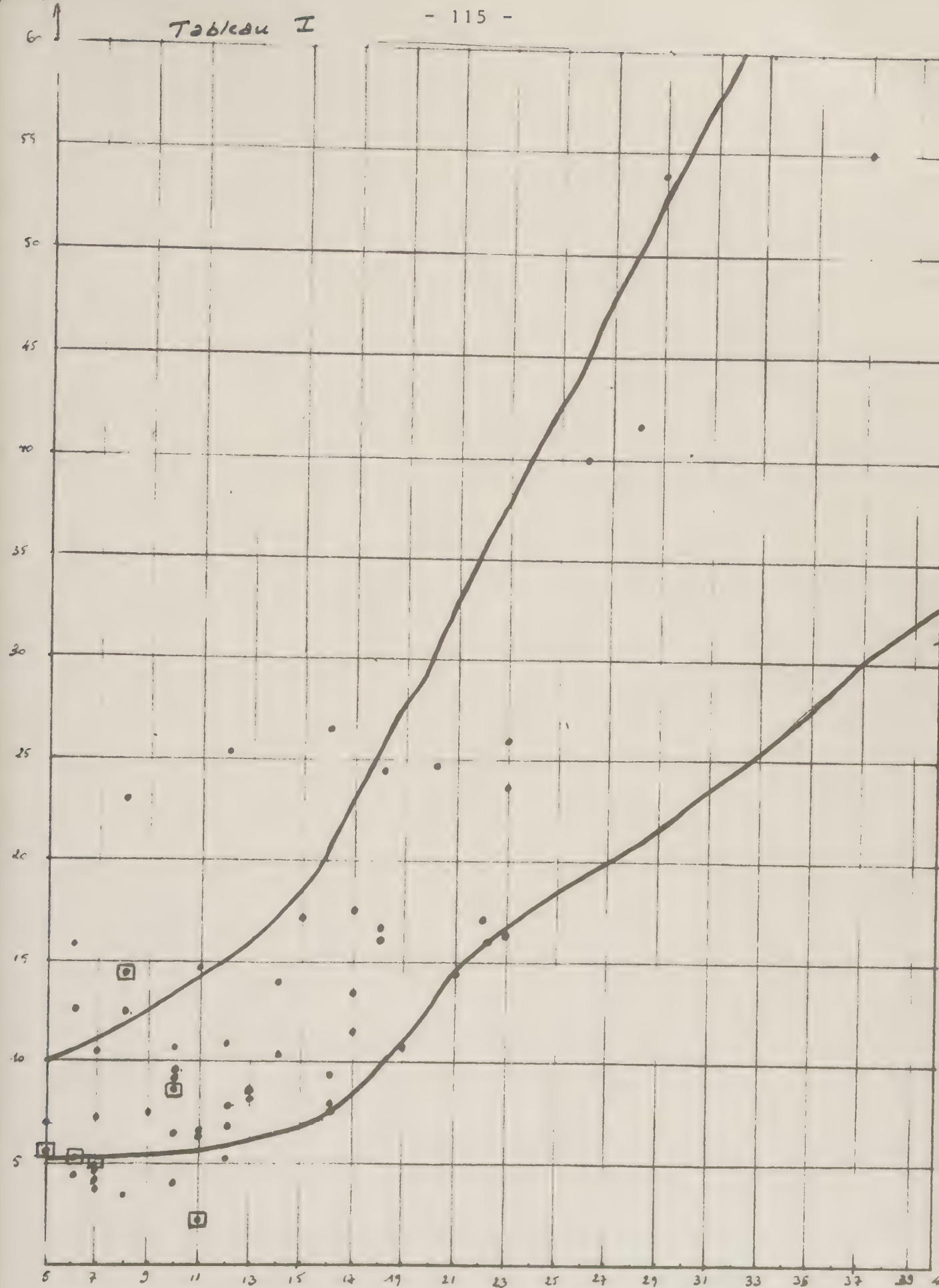
- avec le cyclofénil : 20 %

BERNARD : 5,8 et 25 %

NETTER : 37,5 %

C) Surveillance de la grossesse

La surveillance clinique et biologique rigoureuse qui nous a paru nécessaire dans ces grossesses précieuses n'a pas montré de particularité. En effet, cliniquement les examens pré-nataux furent normaux. Biologiquement, les courbes des dosages hormonaux durant la gestation (tableaux I, II, et III) montrent une répartition tout à fait normale des différents résultats. Il faut d'ailleurs remarquer que les abortums ont été observés de façon à peu près égale, que les éliminations des stéroïdes soient normales, diminuées ou augmentées.

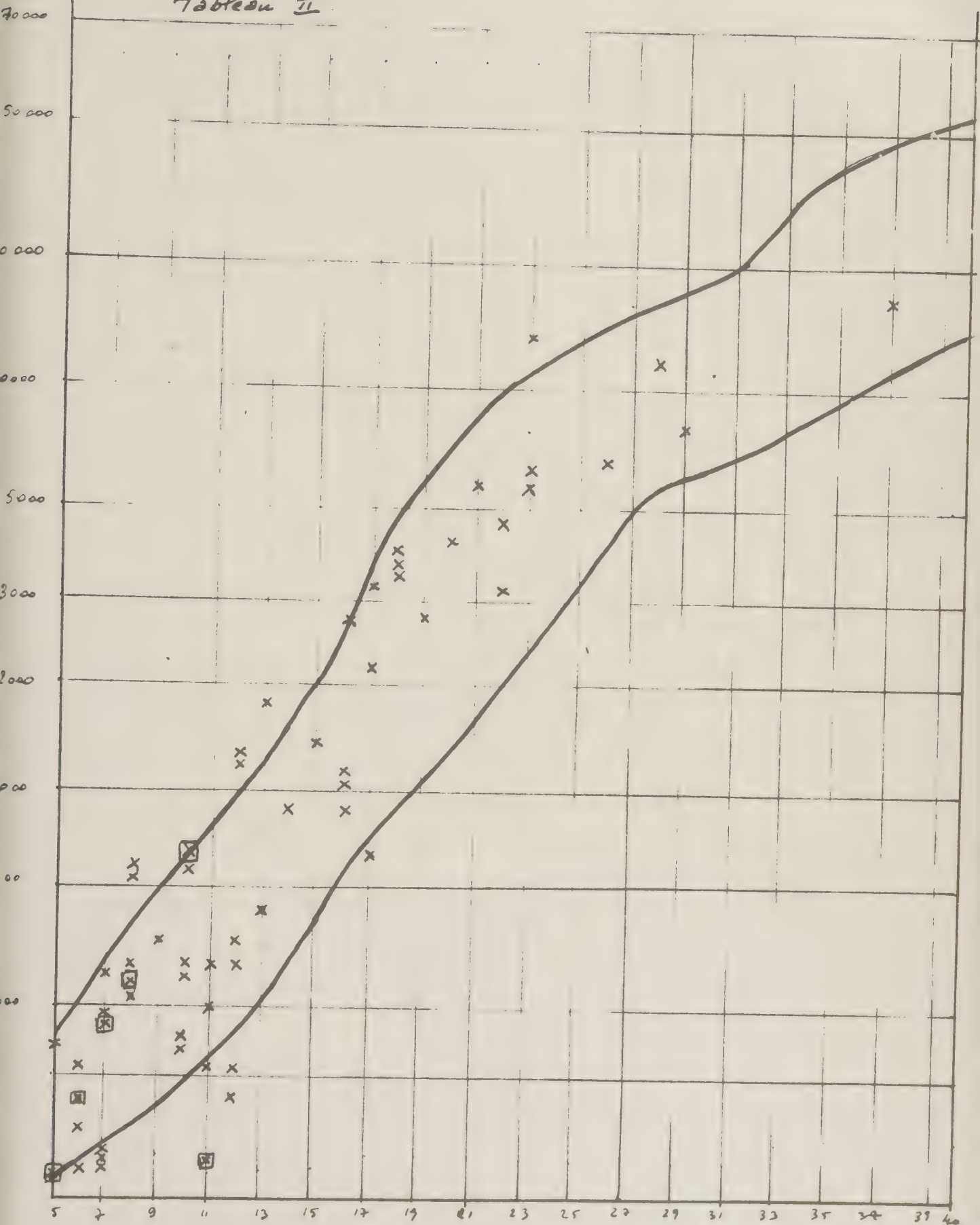


âge de la grossesse en semaines après
le premier jour des dernières règles

- Grossesse.
- ◻ abortum

- Courbe de surveillance du prégénésol
pendant la grossesse -

Tableau II



x Grossesse.

[x] d. b. t. u. m.

âge de la gestation en semaines après
le premier jour des dernières règles.

- Courbe de surveillance des phénobarbitoliques
pendant la grossesse.

Gomme 20, p. 246

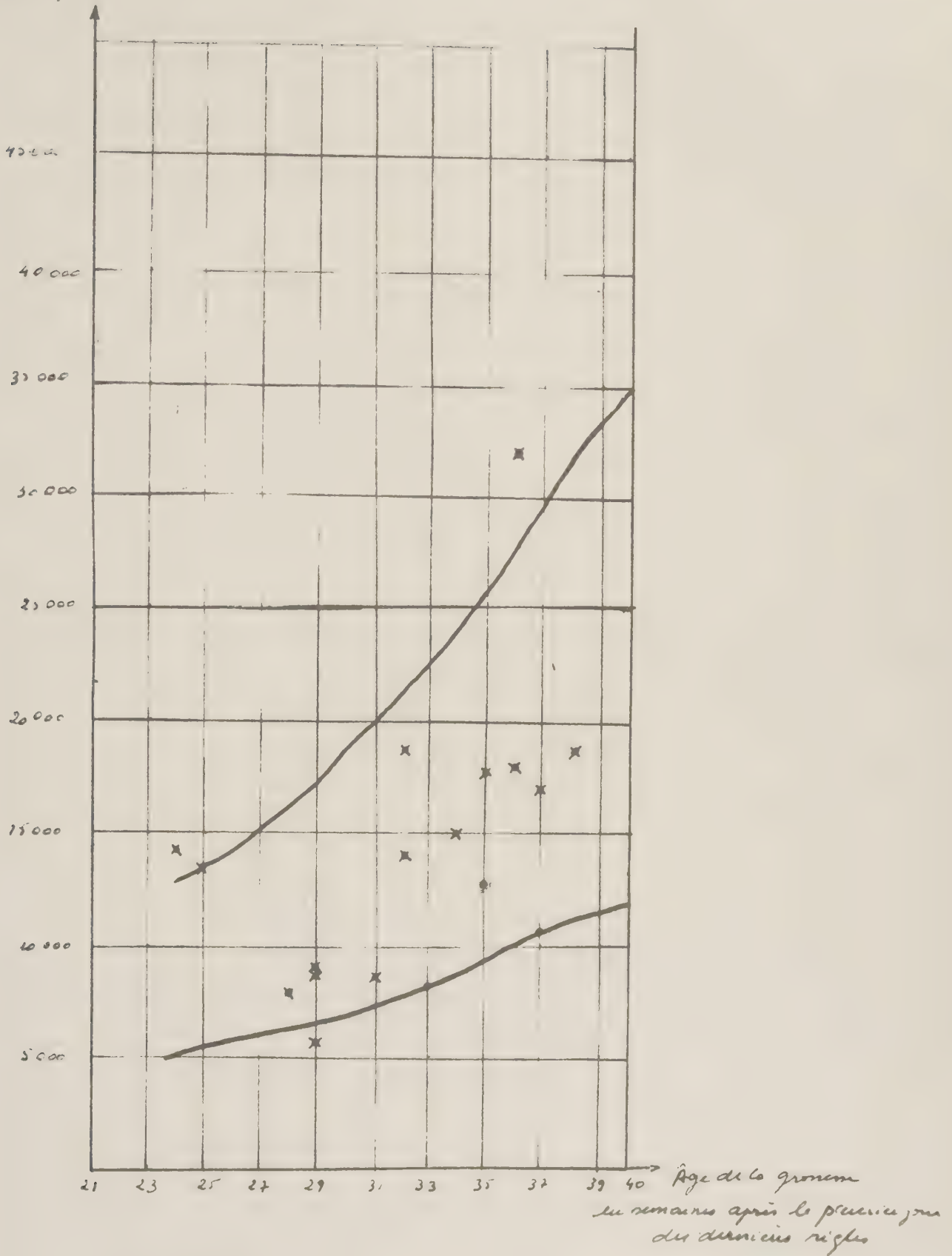


Tableau III - Courbe de surveillance du tour d'estomac pendant la grossesse.

Cela montre bien qu'il existe toujours d'autres facteurs, en particulier utérins, aux interruptions de grossesses. Si les dosages hormonaux n'ont pas d'intérêt pronostique évident, ils nous paraissent indispensables pour guider la thérapeutique hormonale substitutive que nous avons toujours employée dans ces grossesses à haut risque.

II - DEROULEMENT DE L'ACCOUCHEMENT

Sans revenir sur le problème du moment de l'accouchement, ses modalités n'ont jamais montré de particularité : pas de plus grande fréquence de dystocie dynamique, pas de souffrance foetale.

III - PRONOSTIC MATERNEL

Dans notre série, pas d'accident grave d'hyperstimulation. Sur 106 femmes 5 seulement présentent une hyperstimulation type Classe II' selon la classification de LUNENFELD soit 4,7 %. Dans la littérature nous avons relevé des pourcentages d'hyperstimulation plus importantes mais surtout des cas plus graves.

LUNENFELD : 12,7 % avec 2 thrombo-embolies

CROOKE : 16,6 %

TAYMOR : 15 %

VAN de WIELE : 14 % avec 2 cas d'ascite.

Nos résultats satisfaisants sont le fait d'une surveillance rigoureuse du traitement, fort de l'expérience malheureuse des pionniers qui ont rapporté des observations dramatiques.

IV - PRONOSTIC FOETAL

Il faut remarquer que nous n'avons pas de malformations graves en particulier pas de malformations

en relation avec une aberration chromosomique.

BRET : 1 cas de Trisomie 21.

HENRY-SUCHET et COHEN : 1 trisomie 13

1 trisomie 21

Il est regrettable que nous n'ayons pu étudier les caryotypes des produits d'abortums. Une telle étude a été faite par COHEN et J. HENRY-SUCHET, les caryotypes ont été étudiés par J. et A. BOUÉ :

- dans les grossesses survenant lors d'un test de stimulation-freinage administré après l'ovulation, ils ont trouvé :

. 3 oeufs anormaux : une Triploïdie, une Trisomie G, une Trisomie C.

- dans les grossesses survenant le mois même du traitement inducteur :

. 3 anomalies : une Monosomie XO, une Triploïdie et une Translocation XXG.

- dans les trois mois suivant le traitement inducteur : un cas de Trisomie C.

Par la suite les enfants ont présenté un développement psychomoteur satisfaisant.

Nous n'avons pas obtenu de grossesses multiples alors que nous en avons relevé de nombreux cas :

CROOKE : 25 %

LUNENFELD : 19 %

TAYMOR : 30 %

GREMZELL : 23 %

Mais peut-être avons-nous été trop timorés dans les traitements.

- C O N C L U S I O N -

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Le traitement médical de l'infécondité féminine a été récemment transformé. Ceci est dû aux progrès actuels :

- 1) dans la connaissance de la physiologie ovarienne et de sa régulation hypothalamo-hypophysaire.
- 2) dans la mise en évidence des anomalies responsables de stérilités ovariennes, mais aussi des avortements à répétition, depuis la pratique de l'épreuve dynamique de stimulation-freinage que nous devons à JAYLE.
- 3) en matière thérapeutique, avec l'apparition des inducteurs chimiques de l'ovulation : le cyclofénil, le clomifène et surtout les gonadotrophines à action FSH, extraites des urines de femmes ménopausées.

Notre étude porte sur 106 cas d'infécondité où cette nouvelle thérapeutique a été employée. Parmi ces 106 femmes, nous avons obtenu : 36 grossesses ce qui correspond à 34 % de succès.

En fait, ces résultats sont variables selon que nous considérons :

- les stérilités primaires 24 % de succès
- les stérilités secondaires : 35 % de succès
- les avortements à répétition : 61 % de succès.

Ils sont également différents, selon le produit auquel nous nous sommes adressés :

- cyclofénil : 20 % de succès
- clomifène : 13,6 % de succès
- l'association clomifène et HCG : 31 % de succès et l'association HMG - HCG : 42 %

Enfin, il faut remarquer que, succès dans la thérapeutique ne signifie pas pour autant grossesse à terme, puisque pour ces 36 gestations, il y eut :

- 6 avortements spontanés, soit 16,6 %
- 3 grossesses extra-utérines, soit 8,3 %
- 4 accouchements prématurés, soit 11,1 %
- 16 accouchements à terme, soit 44,4 %
- 7 grossesses en cours, soit 19,4 %

Ces chiffres sont comparables à ceux de la littérature, sauf pour les grossesses ectopiques, qui ici, représentent une proportion importante.

Dans notre étude, nous n'avons pas relevé d'accidents d'hyperstimulation, ni de grossesses multiples tels qu'ils sont rapportés fréquemment par la plupart des auteurs. Cela montre bien l'inocuité de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés à bon escient, sous surveillance étroite clinique et paraclinique, permettant de ne pas dépasser les posologies optimales.

- TABLE DES MATIERES -

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>RAPPEL HISTORIQUE</u>	2
1) Les méthodes radiothérapiques	2
2) Les méthodes chirurgicales	2
3) Les traitements gynécologiques réflexes	3
<u>EMBRYOGENESE et HISTOLOGIE DE L'OVAIRE</u>	4
I - EMBRYOGENESE	4
A) Stade de la gonade indifférenciée	4
B) Stade de la différenciation sexuelle	5
II - <u>HISTOLOGIE</u>	6
A) L'épithélium germinatif	6
B) Le stroma	6
C) Le hile ovarien	7
D) Les organites ovariens	7
<u>PHYSIOLOGIE DE L'OVAIRE</u>	9
I - L'ACTIVITE "EXOCHRINE" DE L'OVAIRE	9
A) La croissance folliculaire	9
1) la première croissance	9
2) la seconde croissance	11
3) la troisième croissance	12
II - L'ACTIVITE ENDOCRINE DE L'OVAIRE	14
A) Les sécrétions du follicule	14
B) Les sécrétions du corps jaune	15
1) en cas d'absence de fécondation de l'ovocyte	15
2) en cas de fécondation de l'ovocyte	15
C) les sécrétions du stroma ovarien	16
<u>LE CONTROLE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE DE</u> <u>L'OVULATION</u>	17
I - L'ELABORATION HYPOPHYSAIRE DES GONADOTROPHINES	18

	Pages
II - L'EXCRETION DES GONADOTROPHINES	18
III - LES PROCESSUS DE "FEED-BACK"	19
IV - LES CORRELATIONS NEURO-HYPOPHYSO-GONADIQUES	20
A) Les centres responsables de la régulation de la sécrétion des gonadotrophines	20
1) à la partie supérieure de l'hypothalamus moyen	20
2) au niveau de l'hypothalamus antérieur	20
3) au niveau de l'hypothalamus postérieur	21
B) Les connexions hypothalamo-hypophysaires	21
V - LA REGULATION	21
CONCLUSION	24
<u>MOYENS D'EXPLORATION DE LA FONCTION OVARIENNE</u>	26
I - L'INTERROGATOIRE	26
II - L'EXAMEN CLINIQUE	27
A) général	27
B) gynécologique	27
1) inspection	27
2) l'examen au spéculum	27
3) le toucher vaginal associé au palper abdominal	28
III - EXAMENS PARACLINIQUES	28
A) La courbe ménothermique	28
B) la glaire cervicale	29
C) les frottis vaginaux	29
D) la biopsie d'endomètre	30
E) les dosages hormonaux	31
1) les dosages plasmatiques	31
2) les dosages urinaires de base	31
3) le test dynamique de stimulation-freinage de JAYLE	32
F) la coelioscopie	35
CONCLUSION	36

<u>DIAGNOSTIC DES STERILITES OVARIENNES</u>	Pages
<u>ET DES ABORTUMS A REPETITION</u>	37
<u>LES METHODES THERAPEUTIQUES</u>	38
I - LES GONADOTROPHINES	38
A) Historique	38
B) Mode d'action	40
C) Précautions d'emploi	40
D) Méthodes d'emploi	42
E) Surveillance du traitement	43
F) Inconvénients	45
1) hyperstimulation	45
2) les grossesses multiples	48
3) les abortums	48
II - LE CITRATE DE CLOMIFENE	49
A) historique	49
B) Nature du clomifène	50
C) mode d'action	50
D) Méthodes d'emploi	51
E) La surveillance thérapeutique	52
F) Les inconvénients	53
III - LE CYCLOFENIL	53
A) Historique	53
B) Nature chimique	54
C) Mode d'action	54
D) Méthodes d'utilisation	55
E) Avantages	55
<u>LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES</u>	56
- stérilité par anovulation	56
- stérilité par insuffisance lutéale	56
- abortums par insuffisance globale ou dissociée du corps jaune	56
A) Méthodes médicamenteuses	56
1) le cyclofénil	56
2) le clomifène	57
3) les gonadotrophines	57
B) Méthodes chirurgicales	57

	Pages
<u>TABLEAUX DES OBSERVATIONS</u>	65bis
<u>OBSERVATIONS</u>	66 à 95
<u>ETUDE ANALYTIQUE</u>	96
I - LA GROSSESSE	96
A) Les abortums	96
B) Les grossesses extra-utérines	99
C) Les accouchements prématurés	100
D) Les grossesses à terme	102
E) Les grossesses en cours	104
II - ACCOUCHEMENT	105
III - LE PRONOSTIC MATERNEL	106
IV - LE PRONOSTIC FOETAL	107
A) Mortalité	107
B) Etat des enfants à la naissance	107
1) réanimation	107
2) poids des enfants	107
3) sexe	108
C) Anomalies dépistées à la naissance	108
D) Pathologie néo-natale	109
<u>RESULTATS</u>	110
I - RESULTATS GLOBAUX	110
II - RESULTATS PAR PRODUITS	110
<u>DISCUSSION</u>	113
I- DEROULEMENT DE LA GROSSESSE	113
A) Mode de terminaison de la grossesse	113
B) Pourcentage de grossesses obtenues	114
C) Surveillance de la grossesse	114
II - DEROULEMENT DE L'ACCOUCHEMENT	118
III - PRONOSTIC MATERNEL	118
IV - PRONOSTIC FOETAL	118
<u>CONCLUSION</u>	120
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	

- 6 - BELAISCH J. - Notre expérience de la thérapeutique par le clomiphène - C.R. Soc. Fr. Gynéco., Janvier 1969, 25-39
- 7 - BELAISCH H. - Stérilités endocriniennes et clomiphène - Gyn. Pratique, 1969, 4, 267-282.
- 8 - BERNARD I., BEAUCHAMPS G. - Notre expérience du cyclofénil dans la stimulation de l'ovulation - Gyn. Obst., Paris, 1971, N°7, t.10, 207-217.
- 9 - BERNARD I., DARGACHA F., AUDEBERT A. - Les thérapeutiques modernes de l'anovulation et leurs complications - La Femme et l'Enfant, N°1, t.6, 1972, 5-27.
- 10 - BERNARD I., DUTREY A. - Le clomiphène comme inducteur de l'ovulation - G.M. de France, 1970, t.77, N°28, 6005 - 6014.
- 11 - BERNARD I., RUFFIE A. - Notre expérience des traitements modernes des stérilités par troubles de l'ovulation et les risques d'hyperstimulation - Bordeaux Méd., Octobre 1973, 16.
- 12 - BERNARD I., RUFFIE A., PALMADE J., DARGACHA F. - Grossesse gémellaire : ses rapports avec le traitement HMG - HCG - Soc. Franç. de Gynéc., 40, N°7, 1970, 517-526.
- 13 - BOUE J.C., GUEGUEN S. - Fréquence des anomalies chromosomiques dans les avortements spontanés et

étude des risques dans les grossesses suivantes -
Rev. Franç. de Gynéc., 1972, N°2 - 3, 183-187.

- 14 - BRET J., COIFFARD P. - Le déclenchement de l'ovulation par le clomifène - Vie Médicale, gynécologie, 1967, 1393-1402.
- 15 - BRET J., COIFFARD P. - Le déclenchement de l'ovulation par les gonadotrophines humaines d'origine urinaire. HMG - Vie médicale, Gynécologie, 1967, 1405-1416.
- 16 - BRET J., COIFFARD P., BLANCHIER H. - Les effets de l'induction de l'ovulation par le clomiphène chez 105 malades (Etude analytique et critique) Rev. Franç. Gynéc., 1970, 65, 4, 145-175.
- 17 - BROSENS I., RENAER M. - Traitement de l'anovulation par le clomiphène et les HCG - Colloque de la Société Nationale Française pour l'étude de la stérilité et de la fécondité - Juillet 1969.
- 18 - BRUNO R.O., CARDINI A., PAGEL R. - Citrato de clomifène Y anovulation - Orientac. Méd., 1969, 28, 842, 110-112.
- 19 - BRUX (J. de) - Anatomie, embryologie et histologie de l'ovaire - Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 1966, Fasc. 10 026 A 10.
- 20 - BUVAT J., GASNAULT J.P. - Physiologie de l'ovulation (mécanismes hypothalamiques, hypophysaires et ovariens) - Lille Médical, 1974, 19, 3, 277-286.

- 21 - CABAU A. - Expressions cliniques des anovulations - Vie Médicale, Janvier 1970, 4, 445-452.
- 22 - CAMURI M., VERTECHY G. - Considerazioni cliniche au 18 casi di gravidanze indotte con clomifene - Minerva. Ginec., 1970, 22, 313-317.
- 23 - CHARTIER M., CORNU Cl. - Comment reconnaître et traiter les stérilités dues aux anomalies du corps jaune (aménorrhées exclues) - Vie Médicale, N°10 1971, 1147-1160.
- 24 - CHARTIER M., CORNU Cl., LENOBLE R.J. - Notre expérience du clomiphène - Gyn. Obst., 1969, 68, N°2, 191-202.
- 25 - CHARTIER M., LENOBLE R.J. - De l'intérêt pronostique et thérapeutique des hormones chorioniques dans la prévention des avortements précoces - Rev. Franç. Gynéc., 1972, N°4, 203-208.
- 26 - CHEVALIER G. - Les stérilités endocriniennes de la femme - Rev. du Praticien, Février 1968, t.18, N°16, 805-812.
- 27 - CHUBERRE B., CHUBERRE-DOREY A.M. - Evolution comparée de grossesses après stimulation ovarienne ou induction de l'ovulation - Ouest Médical, 1973, 26, 12, 1253-1262.
- 28 - CLIPET M. - Le clomiphène : expérimentation clinique chez 46 patientes - Thèse Médecine, Paris, 1970.

- 29 - COHEN A. - Investigation d'une stérilité - Le Concours Médical, 1970, 92, 2, 289-296.
- 30 - COHEN J. - L'ovulation en clinique humaine - 1 vol.
- 31 - COHEN J. - L'insuffisance oestrogénique du corps jaune, Relations avec la stérilité et les avortements à répétition, considérations thérapeutiques. Concours Médical, 9 - 2 - 1974, 96, 6, 882-889.
- 32 - COHEN J., MERGER R. - Place du cyclofénil parmi les inducteurs de l'ovulation - Thérapie, 1970, 25, 61-72.
- 33 - COHEN J., PALMER R. - La stérilité
- 34 - CORRAL J. - Induction of ovulation and term pregnancy in a hypophysectomised woman - Obst. and Gynec., 1972, 39, 3, 397-400.
- 35 - CROOKE A.C. - Joint action of clomiphene citrate and human pituitary gonadotrophins - Lancet, 1969, 1, 7595, 587-588.
- 36 - DAUCOURT J., MULLER P. - Aménorrhée secondaire par carence sécrétoire de FSH après hypophysectomie pour adénome chromophile ; traitement séquentiel par HMG et HCG - Revue Franç., Gynéc., Novembre 1971, 7, 563-570.
- 37 - DECOURT J. - L'épreuve du clomiphène dans les aménorrhées de l'anorexie mentale (à propos de 26 observations) - Ann. Médecine Interne, Août-Septembre. 1973, 124, N° 8 - 9, 641-645.

- 38 - DELACROIX P., ANGLADE J.P. - Les ovaires polykystiques, leur thérapeutique par le cyclofénil - Méd. hospitalière, Mai 1972, 3, 135-138.
- 39 - DORANGEON P. - Notre expérience du traitement de la stérilité féminine par les gonadotrophines humaines : HMG et HCG - Ann. Méd., de Reims, 1969, 6, 113-128.
- 40 - EMPERAIRE J.C., RIVIERE J. - La stimulation de l'ovulation et ses indications - Bordeaux Médical, 1972, 5, 15, 1825-1840.
- 41 - ERNY R., MATTEI A., MONANY A., SERMENT H. - Indications actuelles des différents inducteurs de l'ovulation dans le traitement de la stérilité - Rev. Franç. de Gynéc., 1971, 66, N°4, 217-229.
- 42 - FRANCHIMONT P. - L'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique - Rev. Franç. Endocr. Clin., 1970, 11, 2, 121-131.
- 43 - FUJINARA Y et coll. - Study of successful achievement of pregnancy in patients with sterility Jap. J. Fertil. Steril., 1971, 16, 116.
- 44 - GASNAULT J.P., DECOQ J., STANKOWIAK C., LINQUETTE M. - Notre expérience des tests de stimulation ovarienne par les HMG - Rev. Franç. de Gynéc., 1972, 67, 6-7, 397-409.
- 45 - GAUDEFROY M. - L'induction de l'ovulation par la séquence cyclofénil - HCG - Revue franç. de Gynéc., 1973, 68, 7-9, 527-533.

- 46 - GAUDEFROY M., CORETTE L. - Le test au cyclofénil dans les aménorrhées secondaires et les spanioménorrhées - Soc. Franç. de Gynéc., 1972, 62, N°2, 127-139.
- 47 - GAUTRAY J.P. - Reproduction humaine. Aspects actuels de biologie clinique - 1 vol., Masson Edit., 1968.
- 48 - GELLER S. - Utilisation des HMG dans le traitement de l'insuffisance fonctionnelle du corps jaune - Table Ronde sur les Gonadotrophines d'origine humaine, Paris, 16 Septembre 1968.
- 49 - GELLER S., SCHOLLER R. - Potentialisation par le clomiphène de la réponse ovarienne à HCG. Application du traitement de l'insuffisance lutéale - Ann. Endocr., 1971, 32, 6, 884-894.
- 50 - GEMZELL C.A. - Treatment of hypothalamo-pituitary ovarian causes of sterility - Congrès Européen sur la stérilité, Athènes, 1-4 Octobre 1972.
- 51 - GHNASSIA J.P., MAUVAIS-JARVIS P. - Induction de l'ovulation par le clomiphène, à propos de 73 cycles traités - Gynéc. Obst., 1969, 68, N°1, 41-50.
- 52 - GHNASSIA J.P., MAUVAIS-JARVIS P. - Le point actuel sur l'induction de l'ovulation - Revue de Méd., 1967, 22, 1089-1099.
- 53 - HANSEN K.B. et coll. - Kломifen 1 behand lingen af anovulatoriske sterilitets patienter - ugerskr. Laeg., 1969, 131, 2253-2256.

- 54 - HART T., KASE N., KIMBALL C.P. - Induction of ovulation and pregnancy in patients with anorexia nervosa - Amer. J. Obstet. Gynec., 1970, 108, 580.

- 55 - HENRION R. - Contribution de la coelioscopie à l'étude des anovulations - Vie Médicale, Jarvier 1970, 4, 471-483.

- 56 - HENRY' - SUCHET J., BURTIN M., COHEN J. - Avenir et qualité des grossesses obtenues par inducteurs de l'ovulation chez les femmes infertiles : à propos de 229 grossesses chez 91 femmes, dont 42 traitées pour avortements et 49 traitées pour stérilité ovarienne - J. Gyn. Obst. Biol., Repr., 1973, 2, 653-672.

- 57 - JALLATTE C.S., SOUTOUL J.H. - Résultats d'une association séquentielle de cyclofénil et de HCG dans le traitement d'états anovulatoires. Ouest Médical, Novembre 1971, 24, 1951.

- 58 - JAYLE M-F. - Intérêt des analyses des stéroïdes urinaires pour préciser les indications et la posologie des préparations HMG - Table Ronde sur les Gonadotropines d'origine humaine, Paris, 16 Septembre 1968.

- 59 - JAYLE M-F. et ADESSI G. - Protocole d'une méthode d'induction de l'ovulation par HMG - HCG - J. Gyn. Obst. Biol. Repr., 1972, Juillet - Août - 479.

- 60 - JAYLE M.F., PALMER R. - Le concept de l'insuffisance thécale des ovaires - Entretiens de Bichat - Médecine, 1973, 413-418.

- 61 - JAYLE M.F., PALMER R., KAMOUN H., MATUCHANSKY C. -
Le concept de l'insuffisance thécale du corps
jaune humain. Diagnostic et traitement - Le corps
Jaune. Masson Ed., 1973, 421-434.

- 62 - JEWELEWICZ R., STANLEY M.J., JAMES L. - Quintuplet
gestation after ovulation with menopausal gonado-
tropins and pituitary luteinizing hormone - Obst.
and Gynec., 1972, 40, 1, 1-5.

- 63 - JONES G.S., MAFFEZOLI R.D., STROTT Ch. A., ROSS
G.T., KAPLAN G. - Pathophysiology of reproductive
failure after clomiphene induced ovulation - Am.
J. Obst. Gynec., 1970, 108, 847.

- 64 - KAMOUN H. - Traitement des stérilités endocrinien-
nes avec insuffisance de réponse oestrogène au
test dynamique de Jayle par l'administration pré-
ovulatoire de gonadotrophine HMG-O. Thèse Médecine
Paris, 1972.

- 65 - KELLER P.J. - Induction of ovulation by synthetic
luteinizing hormone releasing factor in infertile
women - Lancet, 1972, 11, 7777, 570-572.

- 66 - KLOTZ H.P. - Les H.M.G. dans le syndrome des "ovai-
res afonctionnels" - Table Ronde sur les gonado-
tropines d'origine humaine, Paris, 16 Septembre 1968.

- 67 - LAMB. J.E. - Endometrial histology and conception
rates after clomiphene citrate - Obst. and Gyne.,
1972, 39, 3, 389-395.

- 68 - LANVIN M., TREVOUX R. - De l'utilisation du cyclo-fénil dans les troubles gynécologiques d'origine hormonale - Vie Médicale, Novembre 1972, 4, 4791-4795.
- 69 - LARATE A. - Successful induction of ovulation with synthetic luteinising hormone - releasing hormone in anovulation infertility - Fertil and steril., 1972, 23,9.
- 70 - LEVRIER M. - Notre expérience du traitement de la stérilité féminine par les gonadotropines humaines type HMG-S. Table Ronde sur les Gonadotropines d'origine humaine, PARIS, 16 Septembre 1968.
- 71 - LOGAN G.G., WARREN J.C., JOHNSON D.C. - Induction of ovulation with human menopausal gonadotrophines : the effect of prior treatment with oestrogen - Fertil. and Steril., 1970, '21, 11, 774-783.
- 72 - LUNENFELD B. - La thérapeutique par les gonadotrophines humaines extraites des urines de femmes ménopausées (HMG). Indications, techniques, résultats. Gynécol. et Obstétr., 65, N°5, Novembre-Décembre 1966, 553-564.
- 73 - MAUVAIS - JARVIS P. - Contribution apportée par le citrate de clomiphène à l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Concours Médical, 1970, 92, 45, 8265-8274.
- 74 - MAUVAIS - JARVIS PK - Contrôle hypothalamo-hypophysaire de l'ovulation - Vie Médicale, Janvier 1970, 4, 433-444.

- 75 - MAUVAIS - JARVIS P., BERCOVICI J.P., GHNASSIA J.P.,
EHRMANN S. - Les ovaires polykystiques - Vie
Médicale, Janvier 1970, 4, 453-462.
- 76 - MAUVAIS - JARVIS P., GHNASSIA J.P. - Induction
artificielle de l'ovulation - Vie Médicale, 1970,
4, 485-498.
- 77 - MAUVAIS - JARVIS P., GHNASSIA J.P., DOLAIS J.,
ROSSELIN G. - Action du citrate de clomiphène
sur le taux des gonadotrophines plasmatiques
(H-FSH et H-LH) - Presse Médicale, 1969, 77,
N°48, 1759-1762.
- 78 - MAUVAIS - JARVIS P., GHNASSIA J.P. - La stimu-
lation de l'axe gonadotrope par le citrate de
clomiphène - Entretiens de Bichat, Médecine
1969, 235-238.
- 79 - MILLET D. - Comment examiner un couple stérile -
G.M. de France, 1970, t.77, N°28, 5959-5967.
- 80 - MILLET D. - Les inducteurs de l'ovulation -
Entretiens de Bichat - Thérapeutique, 1971, 86.
- 81 - MISONO O. et coll. - Urinary hormonal dynamics
during the administration of clomid and HCG -
Nippon Funnin Gakkai Zasschi, 1969, 14, 94-95.
- 82 - MORICARD F. - Etude de 100 cas de gestations obte-
nues après traitement par PMSG (2400 U.I. à trois
reprises sur six cycles). Problème de gestation
après décalage, après traitement par H.M.G. -
Gynéco. et Obstetr., Paris, 1969, t.68, N°4,
385-404.

- 83 - MULLER P. - La stimulation médicamenteuse de l'ovulation, indications, techniques, résultats - Entretiens de Bichat - Spécialités, 1972, 383.
- 84 - MULLER P. - Notre expérience du Néo-pergonal dans les stérilités par aménorrhées primaires - Table Ronde sur les gonadotropines d'origine humaine, Paris, 16 Septembre 1968.
- 85 - MURRAY M., OSMOND - CLARKE F. - Pregnancy results following treatment with clomiphene citrate - J. Obst. Gynec., British. Cwlth, 1971, 78, 1108.
- 86 - NETTER A., MILLET D. - Les traitements de l'anovulation - Actualités gynéc., 1968, 9è série, 159 - 169.
- 87 - NETTER A., MILLET D., SALOMON - BERNARD Y. - Test de stimulation ovarienne par les gonadotropines extraites de l'urine de femmes ménopausées (H.M.G.) - Gynéco. et Obstetri., Paris, 1970, t.69, N°5, 445-454. (2 réf.).
- 88 - NETTER A., PALMER R. - Problèmes posés par les aménorrhées secondaires - Fertil et Orth., 1970, 2, 4, 39-41.
- 89 - NETTER A., PELISSIER C. - Déclenchement de l'ovulation par le cyclofénil - La Clinique, t.64, 1969, N°657, 563-564.
- 90 - NETTER A., SALOMON Y. - Les inducteurs de l'ovulation - Revue du Prat., 1966, t.16, N°12, 1529-1538.



- 91 - PALMER R. - Surveillance du traitement par les gonadotrophines humaines au cours des stérilités par anovulation. Examens souhaitables avant et pendant traitement - Table Ronde sur les Gonadotropines d'origine humaine, Paris, 16 Septembre 1968.
- 92 - PALMER R., DORANGEON P. - Premiers essais personnels de traitement de stérilités anovulaires par l'association HMG + HCG - Soc. Franç. de Gynéc., 32, N°5 1962, 407-411.
- 93 - PALMER R., DORANGEON P., GUILLON G., PASQUIER F., PROUST - PERRAULT J. - Les gonadotrophines humaines HMG et HCG dans le traitement de la stérilité féminine (indications, précautions, règles d'administration, résultats). Gazette Méd. de France, 75, N°13, 5 Mai 1968, 2677-2686.
- 94 - PALMER R., GUILLON G., PASQUIER F., PROUST - PERRAULT J. - Etude clinique et biochimique de 37 cas de stérilité endocrinienne avec déficience oestrogénique du corps jaune au test dynamique de stimulation-freinage, et traitées par HMG-O en phase pré-ovulatoire - Gynéc. et Obst., Paris, 1969, 68, N°1, 51-58.
- 95 - PASQUIER F., PALMER R. - 63 cas de stérilité avec insuffisance oestrogénique du corps jaune, traités par le citrate de clomiphène - Bull. Féd. Gynéco. Obst. Langue Franç., 1969, 21, 4, 399-409.

- 96 - PINGENT F. - Utilisation des différents inducteurs de l'ovulation en administration isolée ou associée dans le traitement de l'anovulation et de ses conséquences - Thèse Médecine, Tours, 1971.
- 97 - POLISHUK W.Z., PALTÍ Z., RABAU E., LUNENFELD B., DAVID A. - Pregnancy in a case of sheehan's syndrome following treatment with human gonadotrophins - J. Obst. Gyn. Brit. Culth. 1965, 72, 778-780.
- 98 - RAVINA J.H. - Prévention des accidents d'hyperstimulation ovarienne au cours des déclenchements artificiels de l'ovulation - Vie Médicale, Mars 1971, 2, 10, 1163-1179.
- 99 - ROUCHY R. - Les inducteurs de l'ovulation - Cahiers médecine, 1972, 13, 14, 1007-1014.
- 100 - ROUCHY R., DENIEUL D. - L'évolution des grossesses après utilisation des inducteurs de l'ovulation - Rev. Franç. Gynéc., 1974, 69, 3, 181-185.
- 101 - ROUCHY R., GROSIEUX P. - Les dangers des hormones gonadotropes - Vie Médicale, 48, 5.8., Novembre 1967, 1433-1438.
- 102 - ROUSSEL - LEGUEN J.C. - Utilisation du citrate de clomiphène dans 14 cas d'aménorrhées primaires et secondaires, et 12 cas de spanioménorrhée - Rev. Franç. Endocr., Clinique, 1970, 11, 1, 35-42.

- 103 - ROZENBAUM H. - Le corps jaune
- 104 - ROZENBAUM H. - Inducteurs de l'ovulation -
Encyclopédie médico-chirurgicale, Fasc. 85.A.20.
- 105 - SALOMON - BERNARD Y. - Place des gonadotrophines
humaines dans le traitement de l'aménorrhée -
Stérilité - Actualités gynécol., 2è série, 1972,
129-144.
- 106 - SALOMON - BERNARD Y. - Test de stimulation ova-
rienne par les H.M.G. - Vie Médicale, 50, N°15,
1969, 1958-1963.
- 107 - SALOMON - BERNARD Y., NETTER A. - Exploration
d'une insuffisance lutéale en stérilité - Gaz.
Médicale de France, 1970, t.77, N°28, 5969-
5980.
- 108 - SALOMON Y., NETTER A. - Traitement de l'anovu-
lation par les gonadotrophines humaines - Gaz.
Médicale de France, 1965, 1er Novembre, 3615-
3627.
- 109 - SEGUY B. - Anovulation - oligovulation, ce qu'on
peut attendre des moyens thérapeutiques (Réfle-
xions à propos de 85 cycles traités). Provence
Méd., 1970, 3, 9 - 13.
- 110 - SERMENT H., ERNY R., SALOMON - MARTIN J. - A
propos de l'utilisation d'un nouveau produit :
le H. 3452 dans certaines anomalies fonction-
nelles et en particulier dans celles de l'ovula-
tion - Gynéc. et Obst., 1969, 68, N°4.

- 111 - SERVY E., GREENBLATT R.B., SCHOLER H.F.L.,
MAHESH V.B. - L'histoire du clomiphène et
de ses isomères - Gynéc. Pratique, 1970, 6,
453-466.

- 112 - SOUTOUL J.H., JALATTE C.S. - Contribution à
l'étude du traitement des aménorrhées anovula-
toires par le cyclofénil. Extrait des comptes
rendus de la Soc. Franç. de Gynéc. N°6, Juin -
Octobre 1970.

- 113 - SOUTOUL J.H., JALATTE C.S. - Le cyclofénil en
pratique gynécologique - Rev. Franç. Gynéco.,
1972, 67, 5, 343-352.

- 114 - SUZUKI M. et coll. - Studies on ovulation with
clomiphene citrate, HMG and F 6066 - Nippon
Funin Gakkai Zasshi, 1969, 14, 95-96.

- 115 - TEMINE - MORHANGE A. - Déclenchement expérimental
et thérapeutique de l'ovulation - Rev. de Méd.
Mai 1966, 539-558.

- 116 - TUCHMANN - DUPLESSIS H., HAEGEL P. - Embryologie
Masson Ed. 3 vol.

- 117 - TOJOS S., FUKUNISHI H. - Ovulation induction by
clomid, especially the Study of its new method
of administration - Sanka to Fujinka, 1970,
37, 1219-1223.

- 118 - UFER J. - Hormonothérapie en gynécologie -
Principes et application pratique.



- 119 - VARANGOT J., BIGNON J. - Les stérilités par absence d'ovulation - Revue du Prat., 1964, t.14, 23, 2891-1900.
- 120 - VILLEDIEU P. - Traitements des stérilités par anovulation - Cahiers Médicaux Lyonnais, 1970, 46, 17, 1467-1475.
- 121 - VILLEDIEU P., HAOUR P. - Surveillance du traitement gonadotrope par les frottis vaginaux et l'urocytogramme - Table Ronde sur les gonadotropines d'origine humaine, Paris, 16 Septembre 1968.
- 122 - VITSE M., BOULANGER J.C. - L'induction de l'ovulation - Conférence d'actualité de Gynécologie Obst., Juin 1970.
- 123 - VOKAER R. - Histophysiologie de l'ovaire - Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Gynécol. t.1, 30, A.10, 1967.
- 124 - VOKAER R. - Les glandes endocrines et leurs récepteurs - Masson Edit. 1967.
- 125 - WATTEVILLE H. de, BERNARD I., NETTER A., PALMER R., SALOMON Y. - Table Ronde sur le traitement de la stérilité par les gonadotropines - 23ème Congrès de Gynéc. et d'Obst., Bruxelles, 11 Septembre 1970.
- 126 - ZORN J.R. - Induction de l'ovulation - Vie Médicale, Mars 1973, 1, 1-14.
- 127 - ZORN R. - Stimulation de l'ovulation - Applications thérapeutiques - Rev. Sc. Méd., Mai 1972, 202, 51-64.

